Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotid (IMCIVREE™)

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Modul 4 A

POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas und Bardet-Biedl Syndrom (BBS) im Alter von 2 bis < 6 Jahren

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 12
4.2 Methodik 24
4.2.1 Fragestellung 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 42
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 74
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 76
4.3.2 Weitere Unterlagen 76

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 76
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 76
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 77
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 77
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 78
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 80
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 80
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 80
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 80
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 81
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 82
4.3.2.2.4 <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien 82
4.3.2.2.4.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 83
4.3.2.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 83
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 84
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 84
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 90
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 97
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 98
4.3.2.3.3.1 Mortalität: Endpunkt Todesfälle 99
4.3.2.3.3.2 Morbidität: Endpunkte BMI und BMI-z 101
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Endpunkt Änderung Hüftumfang 114
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Endpunkt Änderung Hunger 117
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zarit Burden Interview (ZBI) zur Untersuchung der Belastung von betreuenden Personen (Caregiver Belastung) 121
4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: WPAI Fragebogen zur Untersuchung von Arbeitsproduktivität und sonstigen Aktivitätseinschränkungen der betreuenden Person 123
4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire zur Untersuchung der Lebensqualität der betreuenden Person 125
4.3.2.3.3.8 Endpunkt unerwünschte Ereignisse 130
4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 139
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 139
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 140
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 140
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 142
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 144
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 144
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 144

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 145
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 145
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 145
4.6 Referenzenliste ... 148
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 154
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 157
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 160
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 161
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 177
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 187

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation ... 16

Tabelle 4-2: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation ... 16

Tabelle 4-3: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (sekundärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation ... 17

Tabelle 4-4: Mittlere prozentuale Änderung des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) - Sicherheitspopulation ... 18

Tabelle 4-5: Mittlere Änderung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) - Sicherheitspopulation ... 18

Tabelle 4-6: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens zur Studienwoche 52 versus Baseline - Sicherheitspopulation ... 19

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet aus der Zulassungsstudie RM-493-033 – Sicherheitspopulation ... 20

Tabelle 4-8: Ein und Ausschlusskriterien für randomisiert kontrollierte Studien (a) und weitere Untersuchungen (b) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet ... 28

Tabelle 4-9: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – alle Studientypen ... 37

Tabelle 4-10: Identifizierte Studien im Anwendungsgebiet und Behandlung mit Setmelanotid aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen ... 39

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) im Anwendungsgebiet aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen ... 39

Tabelle 4-12: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen ... 44

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4 -26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 75
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 75
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 77
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 78
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> für indirekte Vergleiche ... 78
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 79
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 79
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 81
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 82
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studie ... 82
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 83
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet unabhängig von der untersuchten Altersgruppe ... 84
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden ... 85
Tabelle 4-39: Relevante Publikationen mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 87
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen ... 88
Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen ... 89
Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen ... 90
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ... 93
Tabelle 4-44: Demographische Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten zur Baseline ... 95
Tabelle 4-45: Gewichtsbezogene Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten zur Baseline ... 96
Tabelle 4-46: Häufige Vorerkrankungen in ≥ 2 eingeschlossenen Patienten - Sicherheitspopulation ... 97
Tabelle 4-47: Verzerrungspotential auf Studienebene ... 98

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte 98
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle 99
Tabelle 4-50: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle 99
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Todesfälle 100
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkten BMI und BMI-z 101
Tabelle 4-53: Verzerrungspotential von Endpunkten BMI und BMI-z 102
Tabelle 4-54: Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt) 103
Tabelle 4-55: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt) 105
Tabelle 4-56: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline 108
Tabelle 4-57: Mittlere prozentuale Änderung der 95-zigsten Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline 109
Tabelle 4-58: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre 111
Tabelle 4-59: Mittlere Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre 111
Tabelle 4-60: Mittlere prozentuale Änderung des BMI (kg/m^2) zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre 112
Tabelle 4-61: Mittlere Änderung in Prozent der 95% Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre 113
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang 114
Tabelle 4-63: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang 114
Tabelle 4-64: Mittlere Änderung (cm; %) des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline 115
Tabelle 4-65: Mittlere Änderung (cm; %) des Hüftumfang zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre 116
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt Hunger 117
Tabelle 4-67: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger 118
Tabelle 4-68: Mittlere Änderung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline (sekundärer Endpunkt) 119
Tabelle 4-69: Mittlere Änderung des stärksten täglichen Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline für Patienten im Anwendungsgebiet im Alter von ≥ 12 bis <18 Jahre 120
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt ZBI (Caregiver Belastung) 121
Tabelle 4-71: Verzerrungspotential von Endpunkt Caregiver Belastung 122
Tabelle 4-72: Mittlere Änderung des Zarit Gesamtscore zur Studienwoche 52 versus Baseline 122
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt WPAI (Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen) 123
Tabelle 4-74: Verzerrungspotential von Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen (WPAI) 124
Tabelle 4-75: Mittlere Änderung der Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen (WPAI) zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) 125

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire zur Untersuchung der Lebensqualität 126
Tabelle 4-77: Verzerrungspotential von Endpunkt PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire 127
Tabelle 4-78: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens zur Studienwoche 52 versus Baseline 128
Tabelle 4-79: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Questionnaire zur Studienwoche 52 versus Baseline 129
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse 130
Tabelle 4-81: Verzerrungspotential von unerwünschten Ereignissen 131
Tabelle 4-82: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse 131
Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und preferred term 133
Tabelle 4-84: Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation – Sicherheitspopulation 136
Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse Setmelanotid aus Fachinformation 137
Tabelle 4-86: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 144
Tabelle 4-88: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-033 (NCT02896192) 177
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: . 188
Tabelle **4-90**: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen 188

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinischen Studien (RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht-vergleichende Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern nach klinischen Studien (RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht-vergleichende Studien) im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 4-5: Studiendesign der Zulassungsstudie RM-493-033 91

Abbildung 4-6: Disposition der Patienten in der Zulassungsstudie RM-493-033 94

Abbildung 4-7: Änderung BMI-z zum letzten verfügbaren Studienvisit versus Baseline je Patient (N=12) 104

Abbildung 4-8: Zeitverlauf der prozentualen Änderung des BMI von Baseline bis Studienwoche 52 für Gesamt 106

Abbildung 4-9: Patientenindividuelle BMI-Trajektorien vor Behandlungsbeginn und während einer Behandlung mit Setmelanotid 106

Abbildung 4-10: Absolute Änderung des BMI-z Score je Patient (N=12) zur Studienwoche 52 versus Baseline 108

Abbildung 4-11: Verlauf der mittleren absoluten Änderung des BMI-z Score von Baseline bis zur Studienwoche 52 für Gesamt 108

Abbildung 4-12: Mittlere prozentuale Änderung der 95-zigsten Perzentile des BMI von Baseline bis Studienwoche 52 für Gesamt 110

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ATB	Baseline der offenen Behandlungsphase
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI; BMI-z	Body Mass Index; BMI standard deviation
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control
CI	Confidence Interval
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case report form
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EAP	Expanded access programme
EQ-5D-5L	EuroQol-5L
EU	European Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	Federal Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRF	Independant Review Facility
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
ITT	Intention to treat
LEPR	Leptinrezeptor
LOCF	Last observation carried forward

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf IMCIVREE™ mit dem Wirkstoff Setmelanotid zur Anwendung bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Proopiomelanocortin (POMC)/Proprotein-Konvertase 1 (PCSK1)-Mangel, Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel sowie Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Setmelanotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ("Orphan Drug") entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Das vorgelegte Dossier bezieht sich auf eine Erweiterung einer bestehenden Zulassung für Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren. In Zusammenhang mit bestehenden Zulassungen hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits in den Jahren 2022 und 2023 Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V für Erwachsene durchgeführt. Ein gültiger Erstattungsbetrag gemäß § 130b SGB V wurde verhandelt.

Setmelanotid ist ein Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonist und wurde entwickelt als ein Arzneimittel zur Wiederherstellung einer gestörten Aktivität des MC4R vermittelten Stoffwechselweges in Zusammenhang mit sehr seltenen genetischen Formen von Adipositas (rare genetic disorders of obesity, RGDO). Die durch den MC4 Rezeptor vermittelte Aktivität im Gehirn ist von entscheidender Bedeutung für neuro-regulatorische Aktivitäten inklusive von Regelkreisen zur Steuerung des Hunger- und Sättigungsgefühls und damit der Energiehomöostase des Körpers. Setmelanotid ist das erste wirksame Medikament zur Kontrolle des Hungergefühls und Behandlung von genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel (zusammengefasst als PPL) sowie BBS. Vor Markteinführung von Setmelanotid bestand grundsätzlich keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer zugelassenen medikamentösen oder sonstigen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Sonstige Behandlungen beschränkten sich in der Regel auf allgemeine unterstützende Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung) sowie psycho-soziale Unterstützung und psychologische Betreuung die patientenindividuell entsprechend dem Alter und den Fähigkeiten der betroffenen Patienten zur Anwendung kommen. Die Fortführung von unterstützenden Maßnahmen ist auch bei Behandlung mit Setmelanotid patientenindividuell weiterhin empfohlen, wobei die Zweckmäßigkeit dieser Maßnahmen bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre möglicherweise begrenzt ist.

Fragestellung

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

Gegenstand des vorgelegten Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid bei Behandlung von Patienten mit RGDO aufgrund von POMC/PCSK1- oder

LEPR-Mangel sowie BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahre. Das pharmazeutische Unternehmen hat für diese Erweiterung der zugelassenen Altersgruppe keine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AmNutzV in Anspruch genommen. Das pharmazeutische Unternehmen geht davon aus, dass die Ergebnisse aus früheren Beratungen für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren auch auf Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre anwendbar sind wobei die Zweckmäßigkeit von "Best Supportive Care" (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie nachzuweisen wäre. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Datenquellen

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 der VerfO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bei der die Zulassung begründenden Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie RM-493-033.

Die Studie RM-493-033 war eine multizentrische, offene, einarmige Ph3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Behandlung von Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre mit genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel sowie BBS. Die Studiendauer war 52 Wochen. Die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie RM-493-033 werden ergänzend im Kontext von korrespondierenden Ergebnissen aus früheren Zulassungsstudien (RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-023) für pädiatrische Patienten im Alter von 6 - <18 Jahren dargestellt und diskutiert.

Es werden keine Metaanalysen, indirekte Vergleiche oder historische Vergleiche berücksichtigt. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass mit Ausnahme der Zulassungsstudie keine sonstigen interventionellen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um eine vollständige und umfassende Berücksichtigung der gesamten Evidenz im Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken durchgeführt. In der Recherche wurden alle klinischen Studien mit Setmelanotid als Studienmedikation für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre ohne Einschränkung des Studientyps und der Studiendauer berücksichtigt.

Die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern wurde am 4. bzw. 5. Dezember 2024 entsprechend den Vorgaben aus der Modulvorlage von Modul 4 durchgeführt. Identifiziert wurde die Zulassungsstudie RM-493-033 des pharmazeutischen Unternehmens welche in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten war und formal einer weiteren Untersuchung entspricht. Darüber hinaus wurden keine weiteren Studien mit Setmelanotid identifiziert. Auch wurden keine sonstigen interventionellen klinischen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert, welche den Vorgaben aus der Nutzenbewertung entsprachen. Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien und die Liste der identifizierten

Studien sind in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 enthalten. Die vom pharmazeutischen Unternehmen durchgeführte klinische Studie RM-493-033 ist die einzige jemals durchgeführte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel sowie BBS.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In früheren vergleichbaren Nutzenbewertungen für Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren hat der G-BA Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Hierbei ist BSC diejenige Therapie, die eine best-mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Auch wenn für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre keine erneute Beratung mit dem G-BA durchgeführt wurde, geht das pharmazeutische Unternehmen davon aus, dass für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auch in dieser sehr kleinen Altersgruppe BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.

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

Die Zulassungsstudie mit Setmelanotid wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den verfügbaren klinischen Studienberichten und den Zulassungsunterlagen. Weiterhin berücksichtigt wurden relevante Reports des pharmazeutischen Unternehmens sowie wissenschaftliche Publikationen (Abstract, Poster, Vollpublikation). Für die im vorliegenden Dossier berücksichtigte klinische Studie RM-493-033 wurden das Design und die Methodik in Anhang 4-E und das Verzerrungspotential auf Studienebene und für jeden Endpunkt in Anhang 4-F dargestellt.

In Übereinstimmung mit den Vorgaben aus der Nutzenverordnung begründet das pharmazeutische Unternehmen das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid im Anwendungsgebiet auf Grundlage der offenen Studienphase von 52 Wochen Dauer mit Behandlung mit Setmelanotid. Diese Vorgehensweise entspricht der präspezifizierten Bestimmung der co-primären Endpunkte und von wesentlichen sekundären Endpunkten für Studie RM-493-033 im Rahmen des Zulassungsverfahren. In Übereinstimmung mit der Vorgabe des G-BA wird die Zulassungsstudie in Modul 4 als “Weitere Untersuchung“ eingestuft und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Für die Studie wird auf Studienebene und auch für alle Endpunkte ein “hohes“ Verzerrungspotential angenommen, das sich unmittelbar aus den formalen Vorgaben aus der Nutzenverordnung ergibt. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt für die Sicherheitspopulation, die alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.

Die berücksichtigten Endpunkte sind:

Mortalität
- Anzahl der Todesfälle

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Zarit Burden Interview (ZBI) Fragebogen
- WPAI Fragebogen
- PROMIS Fragebogen

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

Ergebnisse zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung für Setmelanotid basiert auf einer abgeschlossenen internationalen, multizentrischen Ph3 Zulassungsstudie (RM-493-033) mit einer offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer. In Übereinstimmung mit dem Zulassungsverfahren erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid einheitlich für die Sicherheitspopulation, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die Subgruppen POMC-/PCSK1- oder LEPR-Mangel (zusammengefasst als PPL) und BBS sowie Gesamt (PPL und BBS). Das pharmazeutische Unternehmen begründet den Anspruch auf einen Zusatznutzen für Setmelanotid aufgrund der Studienergebnisse für die Endpunkte BMI-z, BMI, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche nachfolgend tabellarisch dargestellt und diskutiert werden.

In ihrer Gesamtheit zeigen die Ergebnisse übereinstimmend gleichgerichtete und klinisch relevante Behandlungseffekte. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid und auch die Dauerhaftigkeit des Nutzens einer Behandlung für die betroffenen Patienten. Eine vergleichende Diskussion der Effekte von Setmelanotid gegenüber unterstützenden Maßnahmen oder BSC war nicht möglich, da keine sonstigen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

<u>Endpunkt BMI-z und BMI</u>

Für den ersten co-primären Endpunkt Verbesserung des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-1), erreichten 10 von 12 Patienten (83,3%) das präspezifizierte Antwortkriterium. Die erzielten Ergebnisse waren für die drei in der Analyse berücksichtigten Patientengruppen Gesamt, PPL und BBS gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar. Bei Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie erfolgreich beendet hatten (N=11) erreichten 10 Patienten (90,9%) das präspezifizierte Antwortkriterium, lediglich einer von 5 BBS-Patienten verfehlte das Responderkriterium zur Studienwoche 52. Das pharmazeutische

Unternehmen stuft in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus dem Zulassungsverfahren das definierte Antwortkriterium als minimale klinisch relevante Änderung (MCID) ein.

Für den zweiten co-primären Endpunkt mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-2) resultierte eine klinisch relevante mittlere prozentuale Änderung (SD) des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline für Gesamt, PPL und BBS von -18,38% (12,89), -25,60% (11,49) und -9,72% (8,84), ausgehend von einem mittleren (SD) BMI zur Baseline von 29,92 (7,86), 34,35 (7,07) und 23,72 (3,52). Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt mittlere prozentuale Änderung der 95%-zigsten Perzentile des BMI korrespondierten mit den vorgenannten Ergebnissen.

Tabelle 4-1: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Woche 52, n/m (%)	6/7 (85,7%)	4/5 (80,0%)	10/12 (83,3%)
95% CI	[54,1; 100]	[28,4; 99,5]	[58,7; 99,8]

Quelle: CSR RM-493-033, Tabelle 11, Seite 55; Tabelle 14.2.1.1
Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Method. Die Berechnung des BMI-z erfolgte umter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten mit Daten; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Antwortkriteriums; CI = Konfidenzintervall; BMI = Body Mass Index

Tabelle 4-2: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Prozentuale Änderung zur Studien-woche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
95% CI	[-37,66; -13,54]	[-20,69; 1,26]	[-27,04; -9,72]
Median	-23,237	-8,978	-21,624
Min, max	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 12, Seite 57; Tabelle 14.2.2.1
Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Student's t-distribution.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; min, max = Minimum, Maximum

Für den sekundären Endpunkt, mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-3) resultierte für die Gesamtpopulation eine mittlere Änderung (SD) des BMI-z Score von -3,43 (2,53), für Patienten mit PPL von -5,19 (1,86) und für Patienten mit BBS von -1,33 (1,23). Bei Berücksichtigung des Antwortkriteriums Änderung des BMI-z Score um ≥ 0,2 als MCID wie für den primären Endpunkt präspezifiziert (Tabelle 4-1) betrug die tatsächliche Änderung des BMI-z Score (Tabelle 4-3) das 17,2-fache, das 25,9-fache und das 6,7-fache des im Zulassungsverfahren präspezifizierten MCID für Gesamt, PPL und BBS. Das pharmazeutische Unternehmen bewertet diese Verbesserung als einen dramatischen patientenrelevanten Effekt welcher den MCID um ein Vielfaches übersteigt und leitet daraus einen Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Tabelle 4-3: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (sekundärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	10,749 (3,8400)	4,233 (1,0742)	8,034 (4,4408)
Median	9,314	4,361	7,092
Min, max	6,87; 17,21	2,64; 5,44	2,64; 17,21
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-5,185 (1,8585)	-1,331 (1,2295)	-3,433 (2,5265)
Median	-5,518	-1,066	-3,081
Min, max	-6,97; -2,07	-3,08 ,0,22	-6,97; 0,22

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 13, Seite 59; Tabelle 14.2.5.1
Die Berechnung des BMI-z erfolgte umter Berücksichtigung WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung

Die Gesamtheit der Ergebnisse zu den Endpunkten BMI-z und BMI waren für alle untersuchten Patientengruppen (PPL, BBS, Gesamt) gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar. Hierbei ist zu beachten, dass das Ausmaß der erzielten Verbesserungen für BMI-z und BMI für Patienten mit PPL höher war als für Patienten mit BBS. Ebenso waren die Ergebnisse gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar mit Ergebnissen aus früheren klinischen Zulassungsstudien mit Setmelanotid mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - <18 Jahre.

Hüftumfang

Für den anthropometrischen explorativen Endpunkt prozentuale Änderung des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-4) resultierte für die Patientengruppen Gesamt,

PPL und BBS eine prozentuale Änderung von -9,50% (10,97), -15,23% (9,85) und -2,63% (8,45), ausgehend von einem mittleren (SD) Hüftumfang zur Baseline von 79,51 cm (17,74), 89,01 cm (14,37) und 66,21 cm (13,29). Die Ergebnisse zum Endpunkt Hüftumfang korrespondierten mit den patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten BMI-z und BMI.

Tabelle 4-4: Mittlere prozentuale Änderung des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-15,230 (9,8465)	-2,625 (8,4506)	-9,501 (10,9713)
Median	-14,947	1,754	-8,947
Min, max	-27,32; -2,37	-13,04; 4,62	-27,32; 4,62

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 16, Seite 64; Tabelle 14.2.7.1
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; SD = Standardabweichung; min,max = Minimum, Maximum

Endpunkt Hunger

Tabelle 4-5: Mittlere Änderung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

CGIC Frage #2: Wie hungrig war ihr Kind in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu vor Beginn der Studie?					
Antwort	Viel weniger hungrig	Etwas weniger hungrig	Keine Änderung des Hungers-verhaltens	Etwas hungriger	Viel hungriger
PPL (N = 7) - Studienwoche 52 n (%)	5 (88,3)	1 (16,7)	0	0	0
BBS (N = 5) - Studienwoche 52 n (%)	2 (40,0)	2 (40,0)	0	0	1 (20,0)
Gesamt (N = 12) - Studienwoche 52 n (%)	7 (63,6)	3 (27,3)	0	0	1 (9,1)

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 17, Seite 65; Tabelle 14.2.12.1
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CGIS: The Caregiver Reported Global Hunger Questions

Die Datenerhebung für den Endpunkt Hunger erfolgte mit dem “The Caregiver Reported Global Hunger Questions“, einem Fragebogen zur Selbstauskunft durch betreuende Caregiver. Insgesamt resultierte für 10 von 11 in der Untersuchung berücksichtigten Patienten eine deutliche Reduktion des Hungers während der letzten 7 Tage vor Studienwoche 52 gegenüber

einem vergleichbaren Referenzzeitraum vor Baseline (Tabelle 4-5). Während für 7 von 11 (63,6%) und 3 von 11 (27,3%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten eine deutliche oder mittlere Reduktion des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline berichtet wurde, resultierte für einen Patient (9,1%) mit BBS ein größerer Hunger als im Vergleichszeitraum. Die Ergebnisse für den Endpunkt Hunger waren gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar mit Ergebnissen aus früheren klinischen Zulassungsstudien mit Setmelanotid für pädiatrische Patienten im Alter von 6 - <18 Jahre wobei methodische Unterschiede bei der Datenerhebung einen unmittelbaren Vergleich der Studienergebnisse einschränken.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Patienten und der Caregiver wurde mit den beiden Fragebogeninstrumenten zur Selbstauskunft PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire (Tabelle 4-6) und PROMIS Global Health Questionnaire untersucht. Für die in der Analyse berücksichtigten Patienten sowie die Subgruppen PPL und BBS resultierten zur Studienwoche 52 versus Baseline durchschnittliche Verbesserungen (SD) des Gesamtscore des PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire von 3,09 (4,72), 5,67 (4,50) und 0,00 (2,916). Hiervon abweichend blieb für betreuende Personen die korrespondierende Lebensqualität mit -0,01 (0,09), -0,00 (0,08) und -0,01 (0,11) weitgehend unverändert. Für beide Fragebogeninstrumente gilt, dass ein hoher Score einer guten Lebensqualität und somit ein Anstieg des Score einer Verbesserung der Lebensqualität entspricht.

Tabelle 4-6: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens zur Studienwoche 52 versus Baseline - Sicherheitspopulation

Parameter	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n			
n	6	5	11
Mean (SD)	5,667 (4,502)	0,000 (2,916)	3,091 (4,721)
Median	4,000	0,000	3,000
Min, max	1,00; 13,00	-4,000; 4,000	-4,000; 4,000

Quelle: CSR RM-493-033; Kapitel 11.4.4.4, Seite 66; Tabelle 14.2.11
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse;nSD = Standardabweichung; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Korrespondierende Veränderungen wurden für die Endpunkte Änderung der krankheitsbezogenen Belastung gemessen mit dem Zarit Burden Interview (BMI) und Änderung der Arbeitsproduktivität und sonstigen Aktivität gemessen mit dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), berichtet. Für beide Endpunkte führte eine Behandlung mit Setmelanotid zu einer Verbesserung der Arbeitsproduktivität und sonstigen

Aktivitäten und deutlichen Reduktion der krankheitsassoziierten Belastung der betreuenden Personen.

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zum Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahre mit genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel sowie BBS sind zusammenfassend in Tabelle 4-7 dargestellt. Bei allen Patienten (N=12) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf für das auch ein möglicher Bezug zur Studienmedikation angenommen wurde. Häufigste unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation in ≥ 3 Patienten waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (83,3%) inklusive Hyperpigmentierung (75%), allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (66,7%) davon Blutergüsse an der Injektionsstelle (33,3%) und Pruritus (33,3%) sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (33,3%) inklusive melanozytischer Nävus (33,3%). 7 (58,3%) Patienten berichteten unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Schweregrad 1 und 5 (41,7%) Patienten vom CTCAE Schweregrad 2. Alle unerwünschten Ereignisse in der Zulassungsstudie waren vom Schweregrad CTCAE ≤ 3 und vorübergehend.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet aus der Zulassungsstudie RM-493-033 – Sicherheitspopulation

Unerwünschte Ereignisse	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Mindestens ein TEAEs n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Mindestens ein TEAE mit Bezug zur Studienmedikation n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Mindestens ein TEAE mit Studienabbruch n (%)	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE n (%)	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE mit Bezug zur Studienmedikation n (%)	0	0	0
Unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge n (%)	0	0	0

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 22, Seite 74; Tabelle 14.3.1
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Antwortkriteriums; TEAE = Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Setmelanotid (IMCIVREE^{TM}) war zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung die einzige zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie für Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 6 Jahre zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des

Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel sowie BBS. Die nun erfolgte Zulassungserweiterung ermöglicht es nun auch, sehr vulnerable Kleinkinder mit einer hohen Krankheitslast im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit Setmelanotid zu behandeln.

Setmelanotid ist die einzige verfügbare Therapie, die eine kausale Behandlung der Erkrankung erlaubt, und deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde. Bibliografische Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern in Zusammenhang mit früheren Nutzenbewertungen für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren konnten mit Ausnahme der Studien mit Setmelanotid keine weiteren klinischen Studien im Anwendungsgebiet identifizieren. Somit ist für keine der in Regelversorgung patientenindividuell ggf. angewandten unterstützenden Maßnahmen eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit möglich. Mit Ausnahme einer Empfehlung für Setmelanotid zur Behandlung von BBS liegen aus Behandlungsleitlinien keine Empfehlungen für sonstige Therapien oder unterstützende Maßnahmen für Patienten im Anwendungsgebiet vor, unabhängig vom Alter der betroffenen Patienten. Eine vergleichende Analyse von Setmelanotid gegenüber BSC, der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher grundsätzlich nicht möglich, da diese nicht bestimmbar war und auch keine Studien mit aussagefähigen Daten zu BSC in der Literatur identifiziert werden konnten. In diesem Sinne ist Setmelanotid auch weiterhin aufgrund des Zulassungsstatus und der Evidenzlage als absoluter Solist im Anwendungsgebiet einzuordnen.

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zu Setmelanotid für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren aus der Zulassungsstudie RM-493-033, den zugehörigen wissenschaftlichen Publikationen, den Abschnitten 2.5, 2,73 und 2.74 des Common Technical Document (CTD) und des EMA Assessment Report berücksichtigt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen übereinstimmend für die untersuchten patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkte BMI, BMI-z und Hüftumfang deutliche klinische Verbesserungen zur Studienwoche 52 versus Baseline die in ihrer Ausrichtung und Ausmaß mit korrespondierenden Ergebnissen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren vergleichbar waren. Diese Einschätzung galt ebenfalls für die Reduktion des Hungergefühls und Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und Betreuer (Caregiver) zur Studienwoche 52 versus Baseline was die Bedeutung einer Behandlung mit Setmelanotid für die betroffenen Patienten und betreuenden Personen unterstreicht. Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Studien weisen nicht auf schwerwiegende Nebenwirkungen hin, auftretende unerwünschte Ereignisse waren vorübergehend, Setmelanotid war gut verträglich und das Sicherheitsprofil von Setmelanotid wurde von der EMA als akzeptabel eingestuft. In ihrer Gesamtsicht sind die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit aus früheren Zulassungsstudien.

Für die Erteilung eines Zusatznutzens ist gemäß G-BA die Vorlage von Studiendaten aus vergleichenden Studien oder zumindest vergleichenden Analysen erforderlich. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Auffassung, dass diese Vorgabe im Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren nicht erfüllbar ist. Dies lässt sich zunächst aus dem vollständigen Fehlen von Studiendaten für die bestimmte Vergleichstherapie BSC ableiten, was

die Durchführung eines indirekten oder historischen Vergleichs ausschließt. Weiterhin zu beachten ist die sehr kleine Patientenpopulation und die Anforderung der EMA pädiatrische Patienten nicht unnötig in klinische Studien einzuschließen, was die Durchführung einer vergleichenden Studie verhindert, selbst wenn BSC als Vergleichstherapie bestimmt werden könnte. Ergänzend verweist das pharmazeutische Unternehmen auf aktuelle Einschätzungen in der wissenschaftlichen Literatur hin, dass RCTs in Zusammenhang mit sehr kleinen Patientengruppen nicht notwendigerweise ein verlässlicher und allein aussagefähiger Indikator für die beste mögliche Evidenz sind. Das pharmazeutische Unternehmen sieht diese Bedingungen in Zusammenhang mit der aktuellen Nutzenbewertung als gegeben an und stuft die vorgelegte Evidenz als best mögliche und aussagefähige Evidenz ein, die geeignet ist einen Zusatznutzen zu begründen.

Die vorausgeschickt und unter Berücksichtigung von

- Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid aus der Zulassungsstudie RM-493-033 und korrespondierenden Studien mit pädiatrischen Patienten,

- dem dramatischen klinischen Effekt von Setmelanotid, dargestellt als Reduktion des absoluten BMI-z Score um das 6,7 und 25,9 fache des für das Zulassungsverfahren präspezifizierten Antwortkriteriums für den primären Endpunkt “Reduktion des BMI-z Score von ≥ 0,2“ für die Patientengruppen BBS und PPL,

- der beträchtlichen Krankheitsschwere und dem hohen medizinischen Bedarf bei Kindern im Alter von 2 bis <6 Jahre auch im Hinblick auf die betroffenen Familien,

- der allgemein anerkannten Notwendigkeit Adipositas bereits im frühen Kindesalter zu vermeiden bzw. zu behandeln um Adipositas-assoziierte Morbidität und Mortalität im weiteren Leben nachhaltig zu vermeiden,

- von weiterhin fehlenden zugelassenen Therapiealternativen bzw. fehlenden zweckmäßigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen im Sinne der VerfO des G-BA, die eine kausale und/oder dauerhafte Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten,

- von weiterhin fehlenden klinischen Studien im Anwendungsgebiet mit Ausnahme von Studien des pharmazeutischen Unternehmens mit Setmelanotid, so dass keine wissenschaftlich fundierte Aussage zur möglichen Wirksamkeit, Sicherheit und Zweckmäßigkeit von BSC oder sonstigen Therapiealternativen möglich ist,

- einer Anwendung von Setmelanotid in Verbindung mit einer patientenindividuell empfohlenen Fortführung von bestehenden Interventionen und unterstützenden Maßnahmen (entspricht BSC) auch bei Behandlung mit Setmelanotid und

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

beansprucht das pharmazeutische Unternehmen für pädiatrische Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas oder BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahre einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1) wurde Setmelanotid (IMCIVREE™) ein Orphan Drug Status für die betrachteten Anwendungsgebiete POMC/PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel und Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) zugesprochen (2-4), der in den späteren Zulassungsverfahren für beide Indikationen bestätigt wurde (5,6). Gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (7,8). Weiterhin ist festgelegt, dass die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgt (9).

Setmelanotid wurde am 16. Juli 2021 erstmals für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)- Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischen Leptinrezeptor (LEPR)- Mangel zugelassen (10) und am 1. Juni 2022 erstmals in Deutschland

eingeführt. Am 2. September 2022 erhielt Setmelanotid eine Erweiterung der Zulassung zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren (11).

Für die vorgenannten Patientengruppen/Anwendungsgebiete PPL oder BBS erfolgte am 26. Juli 2024 eine Erweiterung der Zulassung für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre (12). Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid in den beiden Anwendungsgebieten PPL und BBS in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre zu bestimmen. Hierbei wird Bezug genommen auf die Vorgaben des G-BA aus früheren Dossierberatungen in Zusammenhang mit Nutzenbewertungen für die Indikationen PPL (Beratungsanforderung 2020-B-036) vom 29.04.2021 (13,14) und BBS (Beratungsanforderung 2022-B-244) vom 23.11.2022 (15,16) für Erwachsene und Kinder ≥ 6 Jahre.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet zu bestimmen und im Interesse einer strukturierten und umfassenden Darstellung von allen verfügbaren Ergebnissen wurden alle Abschnitte in Modul 4 bearbeitet. Um eine vollumfängliche Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur im Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt (17). Weiterhin wurde Bezug genommen auf die Ergebnisse aus früheren Recherchen in Zusammenhang mit bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen welche alle Studientypen ohne Einschränkung der Behandlung berücksichtigten (18,19).

In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA erfolgt der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der erteilten Zulassungserweiterung für Setmelanotid (12, 20,21), Unterlagen in Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren (22-24), der Zulassungsstudie RM-493-033 (25-33), zugehörigen Vollpublikationen und Abstracts (34-37) sowie Unterlagen zu sonstigen Projekten und Publikationen des pharmazeutischen Unternehmens (38-40).

Patientenpopulation

Patientenpopulation im Sinne der Zulassungserweiterung sind Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahre mit Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit PPL (POMC/PCSK1 oder LEPR) sowie BBS (12). Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt entsprechend dem Zulassungsverfahren getrennt für Patienten mit PPL, BBS und Gesamt für die Sicherheitspopulation.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Setmelanotid mit dem Handelsnamen IMCIVREE^{TM}.

Vergleichstherapie

In Übereinstimmung mit § 35a Abs.1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Verbindung mit § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen von Setmelanotid bereits durch die Zulassung als belegt (7,8). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Für eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat der G-BA im Rahmen von früheren Beratungsanforderungen für die Indikationen PPL (Beratungsanforderung 2020-B-036) vom 19.04.2021 (13,14) und BBS (Beratungsanforderung 2022-B-244) vom 23.11.2022 (15,16) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best Supportive Care (BSC)

In beiden Niederschriften zu früheren Beratungsgesprächen führte der G-BA aus, dass BSC als diejenige Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten (41,42). Auch wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, in beiden Studienarmen eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypotonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) erfolgt.

Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare wissenschaftlich-medizinische Literatur im Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung Berücksichtigung findet, um den tatsächlichen Nutzen und den Stellenwert von Setmelanotid in der medizinischen Versorgung bei der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Anwendungsgebiet zu erfassen und zu quantifizieren. Die Ergebnisse der Recherche für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre (17) sind im Detail in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 dargestellt.

Ergänzend berücksichtigt werden die Ergebnisse aus den beiden früheren Literaturrecherchen und Suche in Studienregistern in den Anwendungsgebieten PPL und BBS für Erwachsene und Kinder ≥ 6 Jahren (18,19). Diese Recherchen waren umfassend und ohne Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps und der verabreichten Behandlung (inkl. keine Behandlung).

Die vorliegenden Ergebnisse aus drei umfassenden Recherchen unterstützen eine detaillierte Diskussion der etablierten Therapiestandards über alle Altersgruppen hinweg und Einordnung des therapeutischen Nutzens von Setmelanotid.

Endpunkte

Es wurden folgende Endpunkte berücksichtigt.

Mortalität

- *Anzahl der Todesfälle*

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Zarit Burden Interview (ZBI)*
- *Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)*
- *PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Parent Proxy Questionnaire Sicherheit*
- *Unerwünschte Ereignisse, schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Studientypen

Bei der berücksichtigten Zulassungsstudie RM-493-033 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige klinische Ph3 Studie mit Setmelanotid als verabreichter Studienmedikation und einer Studiendauer von 52 Wochen (27,30).

Weitere Details zum Studiendesign siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 “Studiendesign und Studienpopulationen“ enthalten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung resultierten die in Tabelle 4-8 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für randomisiert kontrollierte klinische Studien (RCTs) zur Berücksichtigung in der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern (Suche a).

Tabelle 4-8: Ein und Ausschlusskriterien für randomisiert kontrollierte Studien (a) und weitere Untersuchungen (b) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet

	Einschlusskriterium	**E**	**Ausschlusskriterium**	**A**
Patientenpopulation	Kinder im Alter ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre mit Adipositas und/oder Hyperphagie mit genetisch bestätigtem - Bardet-Biedl Syndrom (BBS) oder - LEPR, POMC oder PCSK1 Mangel	1	- Patienten im Alter <2 Jahre oder ≥ 6 Jahre - Patienten mit sonstigen Formen von Adipositas	1
Intervention	Behandlung mit Setmelatonid / IMCIVREE / RM-493	2	Andere Behandlungen als mit Setmelatonid / IMCIVREE / RM-493	2
Vergleichstherapie	Jegliche Intervention zur Handlung einer Adipositas und/oder Hyperphagie mit genetisch bestätigtem - Bardet-Biedl Syndrom (BBS) oder - LEPR, POMC oder PCSK1 Mangel	3	-	
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkt: - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität - Sicherheit / Verträglichkeit	4	Studien, die nicht mindestens einen patienten-relevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit / Verträglichkeit) untersuchten	3
Studientyp	a) Randomisiert kontrollierte Studie b) Nicht randomisiert vergleichende Studie Nicht vergleichende Studie	5	a) Nicht randomisiert kontrollierte Studien b) Randomisiert kontrollierte Studie	4
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	
Studienstatus	Studie abgeschlossen (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Laufende Studie, keine Interimsanalyse verfügbar	5
Publikationstyp	- Klinischer Studienbericht - Primärpublikation - Sekundärpublikation mit neuen Daten	8	- Publikationen ohne neue Daten zu patientenrelevanten Endpunkten - Conference abstracts	6
Publikationssprache	Keine Einschränkung	7	-	

Quelle: Carem 2025, Seiten 3,4 (17)
Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR: Leptin Rezeptor; POMC: Proopiomelanocortin; PCSK1: Proprotein convertase subtilisn/Kexin Type 1

Für die ergänzend zur Suche nach RCTs durchgeführte Suche (Suche b) nach weiteren Untersuchungen mit Setmelanotid unter Berücksichtigung von nicht randomisierten vergleichende Studien und nicht-vergleichende Studien wurden die gleichen Kriterien berücksichtigt mit Ausnahme des Studientyps (keine Berücksichtigung von RCTs).

Die berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) erlaubten eine Erfassung von klinischen Studien mit Setmelanotid in den Patientensubgruppen POMC/PCSK1-Mangel oder LEPR-Mangel oder BBS für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre unabhängig vom Studientyp und ohne Einschränkung der Vergleichstherapie.

Berücksichtigte Vergleichstherapien waren umfassend und berücksichtigten neben medikamentösen Behandlungen auch operative Behandlungen, Verhaltensinterventionen, psychologische Interventionen und Strategien zur Reduktion der Kalorienaufnahme und/oder Steigerung körperlicher Aktivität. Die gewählte Vorgehensweise ist in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als diejenige Therapie, die eine best-mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, ohne diese näher zu bestimmen. Hierbei ist die Arzneimittel-Richtlinie Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz SGB V: Life style Arzneimittel) zu beachten. Auch hat der G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungen operative Verfahren als zVT grundsätzlich ausgeschlossen was umso mehr bei Kleinkindern im Alter von 2 bis < 6 Jahre gelten sollte. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass, sofern nötig, auch bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypertonie, Dyslipidiämie oder Diabetes mellitus) erfolgt.

Dieser allgemein gehaltenen Anforderung des G-BA entsprachen die weit gefassten Ein- und Ausschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherchen, da sie ohne Einschränkung des Studientyps eine vollständige Identifikation von klinischen Studien im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung der Vergleichstherapie erlaubten. Das Ergebnis ist ein vollständiges Bild von allen im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien mit Setmelanotid oder BSC. Damit erlaubt die vorliegende Evidenz aus Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern eine Einschätzung zur Gesamtheit der klinischen Evidenz im Anwendungsgebiet und zum Ausmaß der Wirksamkeit, Sicherheit und Zweckmäßigkeit von BSC im Anwendungsgebiet (“Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Am 5. Dezember 2024 wurde eine bibliografische systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt um RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien und nicht-vergleichende

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren (17). Das Anwendungsgebiet war definiert als pädiatrische Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahren mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas oder BBS. Primäres Ziel der SLR war es, alle verfügbaren Publikationen aus RCTs mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet zu erfassen. Sekundäres Ziel war es die Machbarkeit einer Metaanalyse oder eines indirekten Vergleiches auf Basis von RCTs zu prüfen und diese ggf. in Modul 4 zu berücksichtigen. Tertiäres Ziel war es, alle weiteren Untersuchungen mit Setmelanotid zu identifizieren um diese gegebenenfalls bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid zu berücksichtigen, sofern diese nicht bereits im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmens enthalten waren. Die gewählte Vorgehensweise der SLR erlaubte eine vollständige und wissenschaftlich valide Abschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dauerhaftigkeit des klinischen Effektes von Setmelanotid bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren und entsprach somit den Anforderungen aus der Dossiervorlage.

Die Durchführung der SLR erfolgte unter Berücksichtigung der für die Nutzenbewertung vorgegebenen Kriterien und lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück. Für jede berücksichtigte Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-8 dargestellt, die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Berücksichtigt wurden die folgenden Datenbanken:

Literatur-Datenbanken: - Stand Januar 2024

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

Für die Suche wurde eine sehr geringe Anzahl von Treffern erwartet was sich bereits aus den beiden dem G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungen in den Jahren 2022 und 2023 vorgelegten Literaturrecherchen für pädiatrische Patienten, Heranwachsende und Erwachsene im Alter von ≥ 6 Jahren (18,19) ableiten ließ. Beide früheren SLRs bestätigten übereinstimmend, dass mit Ausnahme der klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmens keine abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien identifiziert werden konnten. Es bestand keine Möglichkeit zur Durchführung von historischen oder adjustierten indirekten Vergleichen.

In ihrer Gesamtheit erlauben nun 3 SLRs aus den Jahren 2022 bis 2024 über alle Altersgruppen hinweg und unter Berücksichtigung von allen sonstigen Behandlungen als mögliche Behandlung/zVT eine umfassende Aussage zum etablierten Behandlungsstandard, zur Studienlage im Anwendungsgebiet und der Stellung von Setmelanotid als zu untersuchendes Arzneimittel unter Berücksichtigung von klinischen Studien, Fallstudien und Fallserien.

In ihrer Gesamtheit bestätigen die vorliegenden Recherchen (17-19), dass Setmelanotid die einzige Behandlung ist, für die Evidenz aus klinischen Studien vorliegt während für alle

sonstigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen und unterstützende Maßnahmen lediglich anekdotische Evidenz aus Fallstudien oder Fallserien identifiziert werden konnte.

Somit ist Setmelanotid auf Studienebene hinsichtlich der verfügbaren Evidenz aus klinischen Studien jeglicher Art als Solist einzustufen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach klinischen Studien (RCTs) wurde am 04. Dezember 2024 (17) durchgeführt und berücksichtigte klinische Studien (RCTs) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet unabhängig vom Studientyp. Das Anwendungsgebiet war definiert als pädiatrische Patienten mit PPL (POMC/PCSK1- oder LEPR-) Mangel-Adipositas oder BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahre. Primäres und sekundäres Ziel der Suche in Studienregistern war es, alle abgeschlossenen und laufende randomisierte kontrollierte klinischen Studien (RCTs) und weitere Untersuchungen mit Setmelanotid zu erfassen.

Die Durchführung der Suche in Studienregistern erfolgte unter Berücksichtigung der für die Nutzenbewertung vorgegebenen Kriterien und lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück. Für jede berücksichtigte Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-8 dargestellt, die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Berücksichtigt wurden die folgenden Datenbanken:

- *ClinicalTrials.gov*
- *European Union (EU) Clinical Trials Register*
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
- *European Medicine Agency Registry*
- *Arzneimittel-Informationssystem (AMICE)*
- *The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs (Orphanet)*

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 12. Dezember 2024.

Es wurden keine Angaben zu klinischen Studien mit Setmelanotid zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS auf der Internetseite des G-BA gefunden. Identifiziert wurden lediglich Unterlagen in Zusammenhang mit der Änderung der AM-RL und Beschluss des G-BA vom 17. Oktober 2024.

Identifiziert wurden Angaben zu klinischen Studien mit Setmelanotid zur Behandlung von Erwachsenen oder Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS gefunden. Die identifizierten Dokumente beziehen sich auf frühere Nutzenbewertungen mit Setmelanotid (43-46). Die zugehörigen Zulassungsstudien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten. Unabhängig hiervon wurden keine Angaben zu sonstigen interventionellen oder nicht-interventionellen Studien für POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS gefunden.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

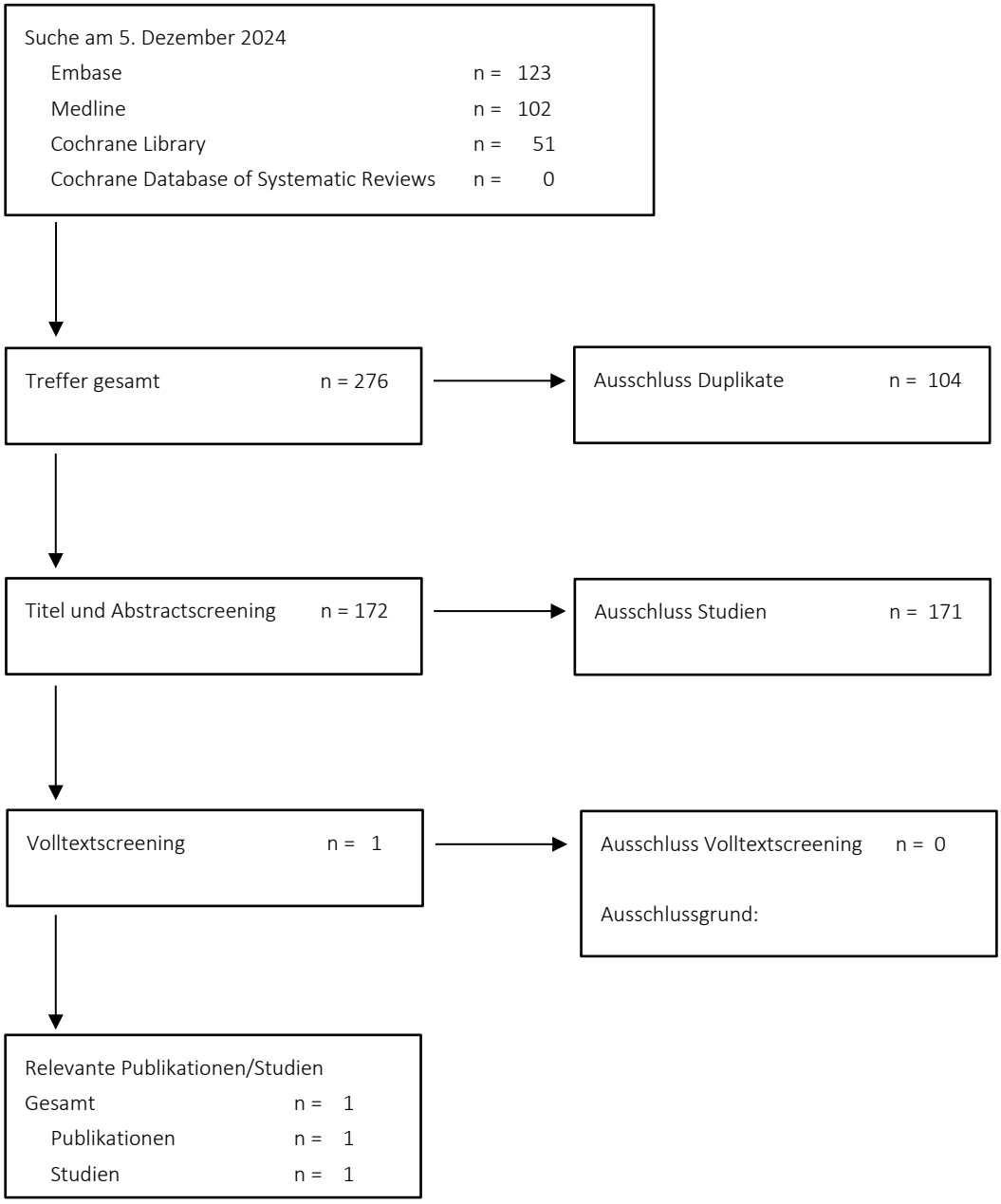
Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Durchführung von systematischen Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern. Zunächst wurden aus den identifizierten Treffern Duplikate ausgeschlossen. Die verbliebenen Treffer wurden anhand elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der in Abschnitt 4.2.2 präspezifizierten Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig untersucht. Auf Basis von verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Mögliche Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern wurden in einem Ergebnisbericht zusammengefasst (17) und berücksichtigte neben RCTs auch weitere Untersuchungen (nicht randomisierte vergleichende Studien und nicht-vergleichende Studien). Die gewählte Vorgehensweise gewährleistete eine umfassende Identifikation von allen relevanten Studien mit Setmelanotid und war dem Studienstatus im Anwendungsgebiet angemessen.

Auf Basis der umfassenden bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern ergab sich zusammenfassend, dass bis zum Dezember 2024 die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet in einer klinischen Studie untersucht worden war. Diese Studie war die Zulassungsstudie RM-493-033 und ist in der Liste der Studie des pharmazeutischen Unternehmens enthalten. Laufende Studien mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet wurden nicht identifiziert.

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Insgesamt wurden 276 Treffer in den berücksichtigten elektronischen Datenbanken identifiziert Abbildung 4-1. Nach Ausschluss von 104 Duplikaten verblieben 172 Publikationen die anhand von Titel und Abstract bewertet wurden und von denen alle 172 Publikationen in Zusammenhang mit der Suche nach RCTs ausgeschlossen wurden. Hiervon abweichend wurde bei der Suche nach weiteren Untersuchungen (nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht-vergleichende Studien) 171 Publikationen ausgeschlossen und eine Studie im Volltext gesichtet und als relevante klinische Studie berücksichtigt (Carem 2025, Abbildung 2) (17).

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinischen Studien (RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht-vergleichende Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Quelle: Carem 2025, Abbildung 1 (17)
Das Flussdiagramm entspricht auch gleichzeitig dem Ergebnis der bibliografischen Litersturrecherche wie in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) diskutiert

Die alleinige verbliebene klinische Studie für das Volltextscreening war die Zulassungsstudie RM-493-033 (29,30) mit der zugehörigen Vollpublikation Argente 2024 (34,36) die in der Liste

der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist und in der Nutzenbewertung für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid berücksichtigt wurde (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – alle Studientypen

#	Referenz	Studiendesign	Indikation	Studie
	Setmelanotid			
1	Argente J, Verge C.F., Okorie U et.al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024. Accession Number: 39549719 DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00273-0 (34,35)	offen einarmig	PPL BBS	RM-493-033 (NCT04966741) EudraCT:2021-004167-27
2	Argente J, Verge C.F., Okorie U et.al. Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients Aged 2 to <6 Years With Rare Melanocortin-4 Receptor Pathway Diseases of Obesity: Results From VENTURE, a Phase 3, Multicenter, 1-Year, Open-Label Trial [Abstract] (36)	offen einarmig	PPL BBS	RM-493-033 (NCT04966741) EudraCT:2021-004167-27

Quelle: Rhythm

Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Für die Suche in Studienregistern (17) wurden grundsätzlich die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die bibliografische Literaturrecherche berücksichtigt (Tabelle 4-8). In der Suche in Studienregistern vom 04. Dezember 2024 wurden insgesamt 106 Einträge identifiziert, von denen nach Ausschluss von 103 Duplikaten drei Einträge zur weiteren Bewertung verblieben (Abbildung 4-2).

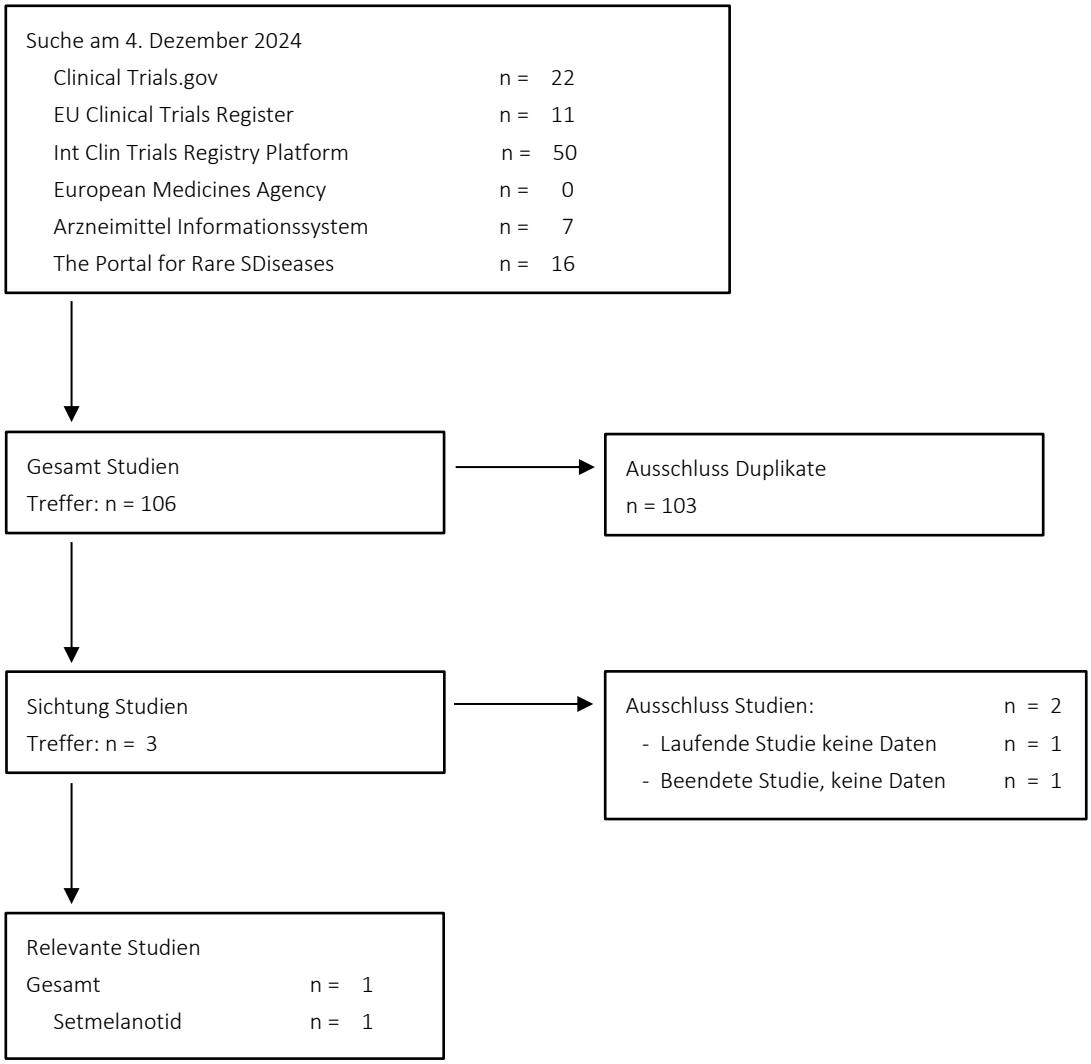
Die in der Recherche mit Einschluss von pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren identifizierten Studien (Tabelle 4-10) waren die Zulassungsstudie RM-493-033 und die Nachbeobachtungsstudien des pharmazeutischen Unternehmens RM-493-022 und RM-493-042 (26, 47, 48), die in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten sind. Darüber hinaus wurden keine weiteren klinischen Studien mit Setmelanotid und Einschluss von Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren identifiziert.

Von einer Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden die Studien RM-493-022 und RM-493-042 da in beiden Studien keine Patienten in der Altersgruppe 2 < 6 Jahre eingeschlossen waren und somit keine aussagefähigen Daten vorliegen.

Als relevante klinische Studie zur Berücksichtigung in der Nutzenbewertung verblieb Studie RM-493-033 (Tabelle 4-11). Die systematische bibliografischen Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern bestätigten übereinstimmend, dass die klinischen Studie RM-493-033 die einzige relevante klinische Studie im Anwendungsgebiet ist. Gemäß den identifizierten Treffern konnten zum 5. Dezember 2024 keine weiteren RCTs, nicht randomisierte

vergleichende klinische Studien, Metaanalysen, indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken nach klinischen Studien (RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht-vergleichende Studien) im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Quelle: Carem 2025 (17)
Das Flussdiagramm entspricht auch gleichzeitig dem Ergebnis der Suche in Studienregistern wie in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) diskutiert

Tabelle 4-10: Identifizierte Studien im Anwendungsgebiet und Behandlung mit Setmelanotid aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen

#	Referenz	Population	Studie
Setmelanotid			
1	A phase 3 multi-center, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to < 6 years of age with genetic causes of obesity (25,26)	PPL BBS	RM-493-033 (NCT04966741) EudraCT:2021-004167-27
2	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway (47)	Patienten aus früheren Studien ab ≥ 2 Jahren	RM-493-022 (NCT03651765)
3	Open-Label Extension Study of Setmelanotide in Patients With a Rare Genetic, Syndromic or Acquired Disease of the MC4R Pathway (48)	Patienten aus früheren Studien ab ≥ 2 Jahren	RM-493-042 (NCT06596135)

Quelle: Rhythm

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) im Anwendungsgebiet aus der Suche in Studienregistern – alle Studientypen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/laufend)
Randomisiert kontrollierte klinische Studie (RCT)				
-	-	-	-	-
Nicht-randomisierte, vergleichende klinische Studie				
-	-	-	-	-
Metaanalysen, indirekte Vergleiche				
-	-	-	-	-
Weitere Untersuchungen				
RM-493-033	EudraCT:2021-004167-27 (25) NCT04966741 (26)	ja	ja	abgeschlossen

Quelle: Rhythm

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie mit Setmelanotid erfolgte anhand des zur Verfügung stehenden Studienberichtes, an die Zulassungsbehörden übermittelte Unterlagen

und die verfügbare Vollpublikation. Aufgrund der Berücksichtigung der offenen, einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer in RM-493-033 als Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen wurde die Studie als "Weitere Untersuchung" eingeordnet und in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. In Übereinstimmung hiermit und entsprechend den Vorgaben des G-BA wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und für alle Endpunkte als "hoch" bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA (7) wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte unter Berücksichtigung der Zulassungsstudie RM-493-033 Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Ph3 Studie mit Setmelanotid als Studienmedikation.

Die Beschreibung der Studien in Anhang 4-E erfolgte für die Zulassungsstudie anhand des TREND Statements (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design). Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und unter Anhang 4-E entsprechend der Vorgaben in Modul 4 bewertet und dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Hunger bei Patienten mit PPL oder BBS im Alter von 2 bis <6 Jahre erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassungsstudie RM-493-033.
Darüber hinaus werden ergänzende Angaben zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid aus den Zulassungsstudien RM-493-012 (POMC/PCSK1), RM-493-015 (LEPR) und RM-493-023 (BBS) berücksichtigt um die Studienergebnisse gegenüber pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahre darzustellen und zu diskutieren.

Patientencharakteristika

In der Zulassungsstudie RM-493-033 wurden die eingeschlossenen Patienten hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Parameter charakterisiert. In die Studie eingeschlossen waren pädiatrische Patienten ab einem Alter von 2 Jahren bis < 6 Jahren bei Studieneinschluss. Es gab keine Einschränkungen bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts der Patienten.

Entsprechend der Vorgehensweise aus dem europäischen Zulassungsverfahren und dem Common Technical Document (CTD) bzw. Europäischen Assessment Report (EPAR) werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in Modul 4 getrennt für Patienten mit PPL (POMC/PCSK1/LEPR), BBS und Gesamt dargestellt. Eine separate Darstellung der Studienergebnisse für POMC, PCSK1 oder LEPR erfolgt nicht da dies auch für die Zulassungsstudie nicht erfolgte und aufgrund der sehr geringen Anzahl Patienten nicht sinnvoll durchgeführt werden kann. Weitergehende Details zu den Studien- und Patientencharakteristika sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 verfügbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Verlängerung des Überlebens, Mortalität

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

Verbesserung des Gesundheitszustandes, Morbidität

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

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

Der G-BA hat in Zusammenhang mit den beiden abgeschlossenen Nutzenbewertungen für Setmelanotid zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas (13) und Bardet-Biedl-Syndrom (15) im Alter von 6 bis < 18 Jahre die Endpunkte Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Body-Mass-Index z-Score (BMI-z) als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingestuft und in den zugehörigen Beschlüssen berücksichtigt (49,50).

In diesem Zusammenhang stellte der G-BA fest, dass die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI im Anwendungsgebiet als bedeutsame Morbiditätsparameter einzuschätzen sind wobei Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z.B. z-Scores), gegenüber absoluten Werten bevorzugt sind. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung des G-BA bestimmte das pharmazeutische Unternehmen das Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid in Modul 4 unter Berücksichtigung der Endpunkte BMI und BMI-z, die in der Zulassungsstudie RM-493-033 als primäre und sekundäre Endpunkte präspezifiziert waren und eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erlauben.

Diese Vorgehensweise entspricht bestehenden Empfehlungen der Zulassungsbehörden (51,52), der WHO (53,54), gültigen Behandlungsempfehlungen (55-57) und interaktiven Tools zum Gewichtsmanagement von pädiatrischen Patienten (58-60), die den BMI und seine Änderung

übereinstimmend als aussagefähiges Maß zur Beurteilung von Krankheitsschwere und Therapieerfolg sowie als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien einstufen. Ebenso unterstützt die Berücksichtigung des BMI zur Bestimmung von Adipositas eine Einordnung der Studienergebnisse in den deutschen Versorgungskontext für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren (61-63).

Der BMI ist definiert als das Körpergewicht einer Person geteilt durch das Quadrat der Körpergröße (kg/m^2). Ein hoher BMI wird in der medizinischen Forschung und Patientenversorgung als aussagefähige Maßzahl für Übergewicht und Adipositas angesehen und ein niedriger BMI für Untergewicht (Tabelle 4-12). Während für Erwachsene üblicherweise der BMI als aussagefähige Maßzahl herangezogen wird, wird für pädiatrische Patienten (Personen im Wachstumsprozess) der ermittelte BMI gegenüber standardisierten Referenzwerten wie BMI-z oder BMI Referenzperzentile dargestellt und eingeordnet. Diese Erfordernis ergibt sich aus der fortlaufenden Veränderung von Körperlänge und Körpergewicht von Personen im Wachstumsprozess und damit auftretenden Schwankungen des BMI bei der Analyse und Bewertung von Daten. Zur Anwendung kommen hierbei standardisierte alters- und geschlechtskorrigierte Referenzwerten wie z.B. Referenzperzentilen des BMI die vielfach in der klinischen Praxis Anwendung finden und BMI-z Scores, die sowohl in der klinischen Praxis als auch der wissenschaftlichen Forschung berücksichtigt werden.

Tabelle 4-12: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas unter Berücksichtigung des BMI, BMI-z und BMI Referenzperzentilen

	Kinder und Heranwachsende		Erwachsene
Klassifikation	**BMI-z**	**BMI-Perzentile**	**BMI**
Untergewicht	< -1,282	< P 10	< 18,5 kg/m2
Normalgewicht		P 10 - ≤ P 90	18,5 – 24,9 kg/m2
Übergewicht	≥ +1,282 - < +1,881	> P 90 - ≤ P 97	25,0 – 29,9 kg/m2
Adipositas	≥ +1,881	> P 97 - ≤ P 99,5	≥ 30,0
Adipositas Klasse I			30,0 – 34,9 kg/m2
Adipositas Klasse II			35,0 – 39,9 kg/m2
Adipositas Klasse III			≥ 40,0 kg/m2
Extreme Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden		> P 99,5	

Quelle: nach DAG,DGKJ (55), RKI (56), WHO (59), CDC (60) Kromeyer-Hauschild (64)

In Übereinstimmung mit der etablierten wissenschaftlichen Praxis in der medizinischen Forschung wurden in der Zulassungsstudie Ergebnisse zu BMI-bezogenen Endpunkten gegenüber Referenzangaben bestimmt. Hierbei kamen für den Endpunkt BMI bzw. BMI-z die WHO Child Growth Standards (https://dev-cms.who.int/tools/child-growth-standards) als Referenzmaß und für den Endpunkt 95-zigste BMI Perzentile die " CDC Clinical Growth Charts" (https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm) des US Center for Disease Control and Prevention als etablierte und in der Wissenschaft anerkannte Referenzwerte zur Anwendung.

Methodisch ist der BMI-z (auch BMI standard deviation genannt) ein Maß zur Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas bei Kindern und Heranwachsenden, das grundsätzlich mit BMI Perzentilen vergleichbar ist. Dem BMI-z Score liegt methodisch eine Transformation von tatsächlichen BMI Werten (kg/m^2) einer standardisierten Referenz-Population (z.B. WHO growth standards, CDC growth charts) auf eine Normalverteilung zugrunde vor wobei Alter und Geschlecht als Co-Variablen berücksichtigt werden. Der BMI-z Score erlaubt eine Aussage, um wieviel Standardabweichungen ein patientenindividuell gemessener Wert vom Median einer Referenzpopulation gleichen Geschlechts und gleichen Alters abweicht. Für eine Einordnung des BMI für Jungen und Mädchen bis unter 18 Jahre werden die in Tabelle 4-12 genannten Grenzwerte für BMI-Perzentilen und BMI-z Scores für Übergewicht und Adipositas berücksichtigt. Hierbei entspricht ein BMI-z score von 0,00 der P 50 Referenzperzentile (keine Abweichung vom median) einer normalverteilten Referenzpopulation und ein BMI-z von -1/+1 bzw. -2/+2 entspricht einer Abweichung des Messwertes um eine bzw. zwei Standardabweichungen vom median einer normalverteilten Referenzpopulation Hieraus resultieren Schwellenwerte für Untergewicht (≤ P 10), Übergewicht (≥ P90) und Adipositas (≥ P97) auf der BMI-z Skala von ≤ -1,28, ≥ +1,28 und +1,81. In diesem Sinne sind BMI Perzentile und BMI z-Scores in ihrer Aussage äquivalent, da sie mittels einer einfachen mathematischen Transformation ineinander umgewandelt werden können. Allerdings erweist sich der BMI-z bei extremen Unter- oder Übergewicht als sensitiver auf Gewichtsänderungen was ihn als bevorzugtes und aussagefähigeres Instrument im Anwendungsgebiet auszeichnet.

Bestehende Empfehlungen von Zulassungsbehörden (51,52) zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Adipositas enthalten Richtwerte für BMI oder BMI-z (abweichend von einer empfohlenen Reduktion des Körpergewicht um 10%). In der Zulassungsstudie RM-493-033 war eine Verbesserung (Reduktion) des BMI-z um ≥ 0,2 als Antwortkriterium präspezifiziert und wurde im Zulassungsverfahren mit der EMA akzeptiert. Die wissenschaftliche Literatur (65-68) unterstützt die Einschätzung, dass eine Reduktion des BMI-z bei pädiatrischen Patienten ≥ 0,25 zu einem positiven Gesundheitseffekt und Reduktion des Körpergewichts führt und eine Reduktion ≥ 0,6 erforderlich ist für eine Reduktion des Körpergewichts, Verbesserung der metabolischen Gesundheit führt. In einer Metaanalysis auf Basis von 90 Studien mit pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahre zum Zweck der Bestimmung eines minimalen, klinisch relevanten Unterschieds für den BMI-z

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die mit den Zulassungsbehörden vereinbarten und in der klinischen Studien RM-493-033 umgesetzte Methodik zur Messung des Körpergewichts und Körpergröße und in Folge einer Bestimmung des BMI und BMI-z den Vorgaben und Empfehlungen von Zulassungsbehörden und medizinischen Fachgesellschaften entspricht Aufgrund des Fehlens von Empfehlungen für die Datenerhebung und Analyse von Ergebnissen zum Körpergewicht und BMI im Anwendungsgebiet wurde die Annahme abgeleitet, dass die bestehenden Empfehlungen und Grenzwerte für Adipositas anzuwenden sind.

- Sonstige anthropometrische Endpunkte (Hüftumfang)

In Übereinstimmung mit den Anforderungen von Zulassungsbehörden (51,52), an die Entwicklung von neuen Behandlungen zur Gewichtsreduktion für Heranwachsende und Erwachsene ist der pharmazeutische Unternehmer der Auffassung, dass der Endpunkt Hüftumfang ein patientenrelevanter anthropometrischer Endpunkt ist und eine valide ergänzende Aussage zur Verbesserung des Gesundheitszustandes erlaubt. Der Endpunkt Hüftumfang steht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit den patientenrelevanten Endpunkten Körpergewicht und BMI/BMI-z welche in Ihrer Gesamtheit den allgemeinen Gesundheitsstatus, die physische und psychische Gesundheit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten bestimmen. Auch ist der Endpunkt Hüftumfang ein akzeptierter sekundärer Endpunkt in Vorgaben der Zulassungsbehörde zur klinischen Entwicklung von Behandlung von Patienten mit Adipositas.

- Hunger - The Caregiver Reported Global Hunger Questions©

Setmelanotid ist zugelassen zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet (20). Mit der erteilten Zulassung stuft die Zulassungsbehörde die Kontrolle des Hungers im Anwendungsgebiet als eine behandlungsbedürftige und patientenrelevante symptomatische Ausprägung der zugrundeliegenden genetischen Störungen der neuronalen Steuerung des Energiehaushaltes ein. Der explorative Endpunkt Hunger ist von erheblicher Bedeutung für die Beurteilung der Wirksamkeit von Setmelanotid und Beurteilung der Krankheitsschwere im Anwendungsgebiet und ihre Änderung im zeitlichen Verlauf.

Die Datenerhebung zum Endpunkt Hunger bzw. Hunger-assoziiertem Verhalten erfolgte auf Basis des Clinical Global Impression (CGI) Konzeptes (69,70) unter Berücksichtigung von zwei Fragen zur Untersuchung des Ausmaßes des Hungers (CGIS) und der Änderung des Hungers im zeitlichen Verlauf (CGIC). Das CGI Konzept wurde ursprünglich in Zusammenhang mit der Untersuchung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen entwickelt und ist in der medizinischen Forschung und im klinischen Alltag ein etabliertes Konzept zur Untersuchung der Krankheitsschwere und des Behandlungserfolgs. Die zugrundeliegende Methodik ist validiert und berücksichtigt Likert Skalen zur Beantwortung der jeweiligen Frage.

Für die Datenerhebung für den Endpunkt Hunger bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre wurde der "The Caregiver Reported Global Hunger Questions©" eingesetzt, eine Symptom-spezifische Weiterentwicklung des ursprünglichen CGI Konzeptes. Da bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren der Entwicklungsstand der betroffenen Patienten zu berücksichtigten ist, erfolgte in der Studie RM-493-033 die Beantwortung der Hunger-bezogenen Fragen durch den jeweiligen Caregiver. Zielsetzung des Fragebogens ist die Bestimmung des Ausmaßes des Hungers und von Hunger-assoziiertem Verhalten unter

Berücksichtigung der folgenden Fragen (#1, #2) und Antwortmöglichkeiten, die bei jedem definierten Studienvisit zu beantworten waren.

Frage #1 CGIS (Caregiver Global Impression of Severity):

- Wie hungrig war ihr Kind in den vergangenen 7 Tagen ? – mit den Antwortmöglichkeiten:
    - Gar nicht hungrig
    - Etwas hungrig
    - Mäßig hungrig
    - Sehr hungrig

Frage #2 CGIC (Caregiver Global Impression of Change):

- Wie hungrig war ihr Kind in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu vor Beginn der Studie ? – mit den Antwortmöglichkeiten:
    - Viel weniger hungrig
    - Etwas weniger hungrig
    - Keine Veränderung des Hungerverhaltens
    - Etwas hungriger
    - Viel hungriger

Die Datenerhebung zum Endpunkt Hunger und Hunger-assoziiertes Verhalten in RM-493-033 unterschied sich von der Vorgehensweise in früheren Zulassungsstudien mit pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren. Während in früheren Zulassungsstudien unter Einschluss von pädiatrischen Patienten ab 6 Jahre validierte und von Rhythm entwickelte Fragebögen zur Selbstauskunft durch die betroffenen berücksichtigt wurden (Daily Hunger Questionnaire), ist eine Selbstauskunft bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren aus methodischen Gründen nicht möglich.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Zusammenhang mit der Zulassungserweiterung von Setmelanotid ergibt sich unmittelbar, dass ergänzend zur Lebensqualität der betroffenen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre auch die psychische, psychosoziale und finanzielle Belastung der betreuenden Personen und Angehörigen von unmittelbarer Bedeutung ist. Gleichzeitig sind die betreuenden Personen auch einem eigenen fortwährenden Überlastungs- und Gesundheitsrisiko ausgesetzt, das als begleitendes Gesundheitsproblem zu beachten ist (71). Dies berücksichtigend wurde in der Zulassungsstudie mit Setmelanotid die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und der Caregiver mit Hilfe von unterschiedlichen Fragebögen zur Selbstauskunft untersucht wobei Angaben zur Lebensqualität der betroffenen Patienten auf der Einschätzung der Caregiver beruhten. Im Einzelnen wurden die folgenden Fragebogeninstrumente berücksichtigt:

- Zarit Burden Interview (ZBI)
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)
- Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)

Nachfolgend wird die Definition der Instrumente zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ihre Operationalisierung und Validität der jeweils zugrundeliegenden Methodik diskutiert.

- Zarit Burden Interview (ZBI)

Das Zarit Burden Interview (ZBI) ist ein spezialisiertes Fragebogeninstrument zur Untersuchung der Belastung (burden) der Caregiver in einem medizinischen oder Pflegekontext. Burden wird in diesem Zusammenhang als ein umfassendes Konzept verstanden das definiert ist als das Ausmaß der Wahrnehmung des emotionalen, psychischen, sozialen und finanziellen Status einer Person (72). Das ZBI ist ein Instrument zur Selbstauskunft von Betreuungspersonen zur Untersuchungen der psychischen, psychosozialen und finanziellen Belastung in Zusammenhang mit der Betreuung von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen oder Einschränkungen. 1980 erstmals publiziert (73) und ursprünglich in Zusammenhang mit der Betreuung von Alzheimer Patienten entwickelt, wird der ZBI inzwischen zur Untersuchung von einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen herangezogen (74). Maßgeblich ist, dass die betreuende Person erheblichen betreuungsbezogenen Belastungen ausgesetzt ist wozu pädiatrische Erkrankungen mit einem hohen Unterstützungsaufwand über einen langen Zeitraum für die erkrankten Kinder zu zählen sind.

In seiner ursprünglichen Version war der ZBI ein Fragebogeninstrument mit 29 Items und Englisch als ursprüngliche Sprache. Die aktuelle Version umfasst 22 Items (ZBI-22), ist linguistisch validiert, in einer Vielzahl Sprachen verfügbar und in der klinischen Forschung als Fragebogeninstrument zur Selbstauskunft etabliert. Für die Zulassungsstudie RM-493-033 von Bedeutung waren die Sprachversionen Englisch für US, Englisch für UK, Englisch für Australien und Spanisch für Spanien, die in den jeweiligen Studienzentren berücksichtigt wurden.

Die 22 Fragen adressieren Aspekte des täglichen Lebens und erfragen in welchem Umfang diese durch die Betreuungsaufgabe eingeschränkt sind. Die einzelnen Statements bzw. Fragen werden jeweils mit “Do you feel … (m=20), “ “Are you afraid … n=1)“ oder „“Overall, how

burdened are you …(n=1)“ eingeleitet und mittels einer 5-stufigen Likert Skala von never (1) bis nearly always (5) beantwortet:

- Niemals (1)
- Selten (2)
- Manchmal (3)
- Oft (4)
- Beinahe immer (5)

Für den ZBI lassen sich entsprechend den erfassten Domänen insgesamt 7 Summenskalen definieren:

- Beziehungsprobleme
- Emotionale Gesundheit
- Soziales und Familienleben
- Finanzen
- Kontrollverlust
- Persönliche Belastung
- Rollenverständnis

Der maximal mögliche Score des ZBI ist 88. Ein abnehmender Score entspricht einer Reduktion der Belastung, Personen mit einem Score ab 24-26 wurden in der Studie als Depressions-gefährdet eingestuft. Die methodische Vorgehensweise zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertung der Daten war im SAS der Zulassungsstudie präspezifiziert (SAS Seite 12) und erfolgte in Übereinstimmung mit der vorgegebenen Methodik für die Auswertung des Fragebogens. Die Ergebnisse für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen wurden als absolute und prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline berichtet.

- Work Produktivity and Activity Impairment (WPAI)

Die Datenerhebung zum Endpunkt erfolgte mit dem Work Produktivity and Activity Impairment (WPAI), einem spezialisierten Fragebogen zur Untersuchung der Arbeitsproduktivität und allgemeinen Aktivität (75-76). Der WPAI Fragebogen ist ein Forschungsinstrument zur Selbstauskunft mit 4 Domänen und 6 Fragen. Berücksichtigte Domänen sind:

- Abwesenheit (Fehlzeiten bei der Arbeit)
- Anwesenheit (Produktivitätseinschränkung bei der Arbeit)
- Gesamtleistung (Kombination von Abwesenheit und Anwesenheit)
- Nicht-Arbeitsbezogene Aktivitäten (Aktivitätsbeeinträchtigung).

Die gemessenen Einschränkungen aufgrund der Betreuungsaufgabe wurden entweder als absolute Anzahl Stunden oder als relative Einschränkung auf einer Visual Analog Scale (VAS) von 0 bis 10 dokumentiert. Die berücksichtigten Fragen beziehen sich auf folgende Items:

- Item 1: Beschäftigungsstatus
- Item 2: Anzahl Fehlzeiten (Stunden) aufgrund gesundheitlichen Problemen in den vergangenen 7 Tagen
- Item 3: Anzahl Fehlzeiten (Stunden) aus sonstigen Gründen in den vergangenen 7 Tagen
- Item 4: Tatsächliche Arbeitszeit (Stunden) in den vergangenen 7 Tagen
- Ausmaß gesundheitsbedingte Einschränkungen der beruflichen Produktivität in den vergangenen 7 Tagen, gemessen mit VAS von 0 bis 10
- Ausmaß der gesundheitsbedingten Einschränkungen der sonstigen Produktivität in den vergangenen 7 Tagen, gemessen mit VAS von 0 bis 10.

Der WPAI Fragebogen ist validiert, etabliert und ist in 80 Sprachen verfügbar. Der Fragebogen findet Anwendung in Zusammenhang mit einer Vielzahl unterschiedlichen Betreuungssituationen. Normative Daten für unterschiedliche nicht-spezifische Patientengruppen sind verfügbar und erlauben einen Vergleich gegenüber einer nicht-betreuenden Allgemeinbevölkerung. Die methodische Vorgehensweise zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertung der Daten war im SAS der Zulassungsstudie präspezifiziert (SAS Seite 12) und erfolgte in Übereinstimmung mit der vorgegebenen Methodik für die Auswertung des Fragebogeninstrumentes.

- PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)

Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem PROMIS Tool (77,78) zur Selbstauskunft berücksichtigte den ”PROMIS Global Health Questionnaire” zur Untersuchung der Lebensqualität der jeweiligen Betreuer und ”PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Global Health Parent Proxy Questionnaire” zur Untersuchung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Hierbei steht PROMIS® für ein System von personenbezogenen Messsystemen das vom National Institut of Health (NIH) entwickelt und evaluiert wurde und es erlaubt, die physische, mentale und soziale Gesundheit von Erwachsenen und Kindern zu untersuchen. Beide in der Studie RM-493-033 berücksichtigte Fragebögen wurden validiert, stehen in unterschiedlichen Sprachen zur

Verfügung zur Verfügung und Anleitungen zur Analyse und Interpretation der Ergebnisse sind verfügbar.

Der PROMIS Global Health Questionnaire ist ein kurzer multidimensionaler Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität und seiner Änderung für die betreuende Person und besteht aus zwei Teilen.

Teil eins besteht aus 10 Fragen (Studienprotokoll RM-493-033, Appendix 6) mit:´

- 8 Fragen zur Untersuchung der physischen und mentalen Gesundheit und
- 2 Fragen zur Untersuchung der allgemeinen Gesundheit und sozialen Interaktion mit 2 Fragen.

Die Beantwortung erfolgt mittels einer 5-stufigen Likert-Skala wobei 1 negativ und 5 positiv belegt ist. Teil 2 des Fragebogens besteht aus einer 10-stufigen numerischen Skala zur Untersuchung von Schmerz wobei 0 keinem Schmerz und 10 maximal möglichem Schmerz entspricht. Zur Bewertung wird zunächst ein Score für die beiden Dimensionen physische und psychische Gesundheit bestimmt wobei der Score von 0 (niedrigster Wert) bis 100 (höchster Wert) reicht. Für jede Dimension gilt, dass ein höherer Score einer besseren Lebensqualität und ein niedriger Score einer geringeren Lebensqualität entspricht. Ergänzend wird für den Fragebogen ein T-Score kalkuliert um einen Vergleich mit einer nicht-betreuenden Allgemeinbevölkerung zu ermöglichen (Mittelwert =50, Standardabweichung =10).

Der PROMIS Global Health Parent Proxy ist ein kurzer Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität und seiner Änderung bei betroffenen Patienten (Studienprotokoll RM-493-033, Appendix 6 (26)). Der Fragebogen besteht aus 7 Fragen (items) welche für die betroffenen Patienten auf die allgemeine Gesundheit, die Lebensqualität, physische und psychische Gesundheit, Traurigkeit, Spaß im Spiel mit anderen Kindern und Wahrnehmung der Häufigkeit mit der Eltern/Betreuer auf die Vorschläge der Kinder eingehen. Die Beantwortung der Fragen erfolgt mit einer 5-stufigen Likert-Skala wobei 5 positiv und 1 negativ belegt ist. Die Antworten auf die einzelnen Fragen können zu einem Gesamtscore zusammengeführt werden wobei ein hoher Gesamtscore einer besseren Lebensqualität entspricht als umgekehrt. Ergänzend wird für den Fragebogen ein T-Score kalkuliert um einen Vergleich mit einer Allgemeinbevölkerung zu ermöglichen (Mittelwert =50, Standardabweichung =10).

Die methodische Vorgehensweise zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertung der Daten war im SAS der Zulassungsstudie präspezifiziert (SAS Seite 12) und erfolgte in Übereinstimmung mit der vorgegebenen Methodik für die Auswertung des Fragebogeninstrumentes.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) erhoben. Als TEAE galt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei

Patienten der klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation oder einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation) bis 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation. Auftretende unerwünschte Ereignisse die bereits vor der ersten Verabreichung von Setmelanotid präsent waren, wurden nicht als TEAE klassifiziert.

Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) GCP konform erhoben und in den betreffenden Studienreports dokumentiert. Die Ereignisse wurden nach Auftreten bis zum Verschwinden oder bis zur sicheren Zuordnung als verursacht durch einen chronischen Krankheitszustand oder eine Begleiterkrankung, monitoriert.

Schwerwiegende TEAE (serious adverse event, SAE) berücksichtigten alle Ereignisse, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen:

- zum Tod führen
- unmittelbar lebensbedrohlich sind
- eine Krankenhauseinweisung erfordern oder eine solche verlängern
- zu einer langanhaltenden oder bedeutsamen Beeinträchtigung/Unfähigkeit zur normalen Lebensführung führen
- kongenitale Anomalie oder Geburtsdefekt
- schwerwiegendes medizinisches Ereignis, das ein medizinisches Eingreifen erfordert um die vorgenannten Auswirkungen zu verhindern

Die Feststellung eines möglichen Bezugs von unerwünschten Ereignissen (AEs) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) zur verabreichten Studienmedikation erfolgte durch einen medizinisch qualifizierten Prüfarzt unter Berücksichtigung von folgenden Kriterien:

- mögliche alternative Ursache des AEs
- zeitliche Assoziation zwischen Verabreichung der Studienmedikation und Beginn des aufgetretenen AEs
- Manifestation des AEs ist konsistent mit der bekannten Toxizität oder Wirkung der Studienmedikation
- Dechallenge: Verbesserung oder Verschwinden des AEs bei Reduzierung oder Absetzen der Studienmedikation
- Rechallenge: erneutes Auftreten oder Verschlechterung des AEs bei erneuter Gabe dern Studienmedikation

Ein Bezug zur Studienmedikation wurde ausgeschlossen, falls:

- Kein zeitlicher Bezug zwischen Verarbreichung der Studienmedikation und Auftreten des AEs besteht
- Sonstige auslösende Faktoren als wahrscheinlicher angenommen werden
- Dechallenge war nicht klinisch indiziert und führte nicht zu einer klinischen Verbesserung
- Kein erneutes Auftreten des AE bei Rechallenge.

Ein Bezug zur Studienmedikation wurde angenommen, falls:

- ein zeitlicher Bezug zwischen Verabreichung der Studienmedikation und Auftreten des AEs besteht
- das AE kann mit höherer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der Studienmedikation erklärt werden als mit anderen Ursachen

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

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

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre wurde die Zulassungsstudie RM-493-033 berücksichtigt. Es wurden keine weiteren klinischen Studien in der gleichen Altersgruppe identifiziert, die eine Metaanalyse ermöglichen würden. Die abgeschlossenen Zulassungsstudien RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-023 (79-81) berücksichtigten die Altersgruppe ab 6 Jahren. Die vorgelegten Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid entsprechen der bestmöglichen und gleichzeitig einzig verfügbaren Evidenz in der untersuchten Altersgruppe.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

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

Für die Zulassungsstudie RM-493-033 waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Weiterhin waren keine Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse geplant, noch wurden sie durchgeführt. Auch wurden keine interventionellen klinischen Studien oder Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von anderen Behandlungsoptionen (inkl. BSC) im Anwendungsgebiet identifiziert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurden die folgenden Subgruppen berücksichtigt:

- PPL – inklusive POMC/PCSK1-Mangel oder LEPR-Mangel
- BBS

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für die Subgruppen Gesamt, PPL und BBS.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (7-10)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Quelle: Rhythm

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

Nicht zutreffend. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre vor. Stand der Information ist Dezember 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Quelle: Rhythm

Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

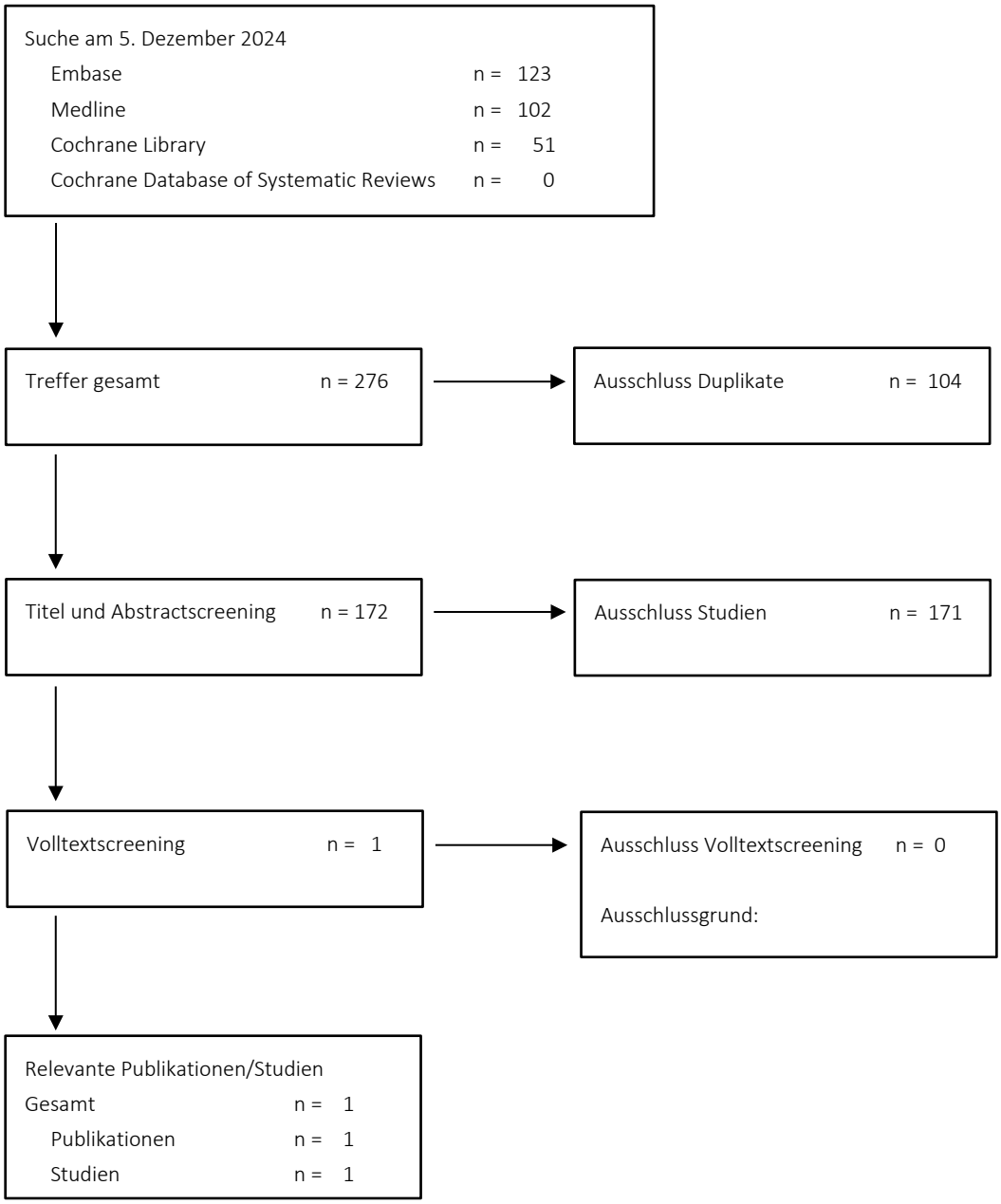
Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (17) sind zusammenfassend in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt und diskutiert. Die umfassende Recherche ohne Einschränkung des Studientyps wurde am 5. Dezember 2024 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert (Abbildung 4-3). Für weitergehende Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche wird auf Abschnitt 4.2.3.5 von Modul 4 verwiesen.

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Quelle: Carem 2025, Abbildung 1 (17)
Für weitere Details zur durchgeführten umfassenden Literaturrecherche unabhängig vom Studientyp siehe Abschnitt 4.2.3.2

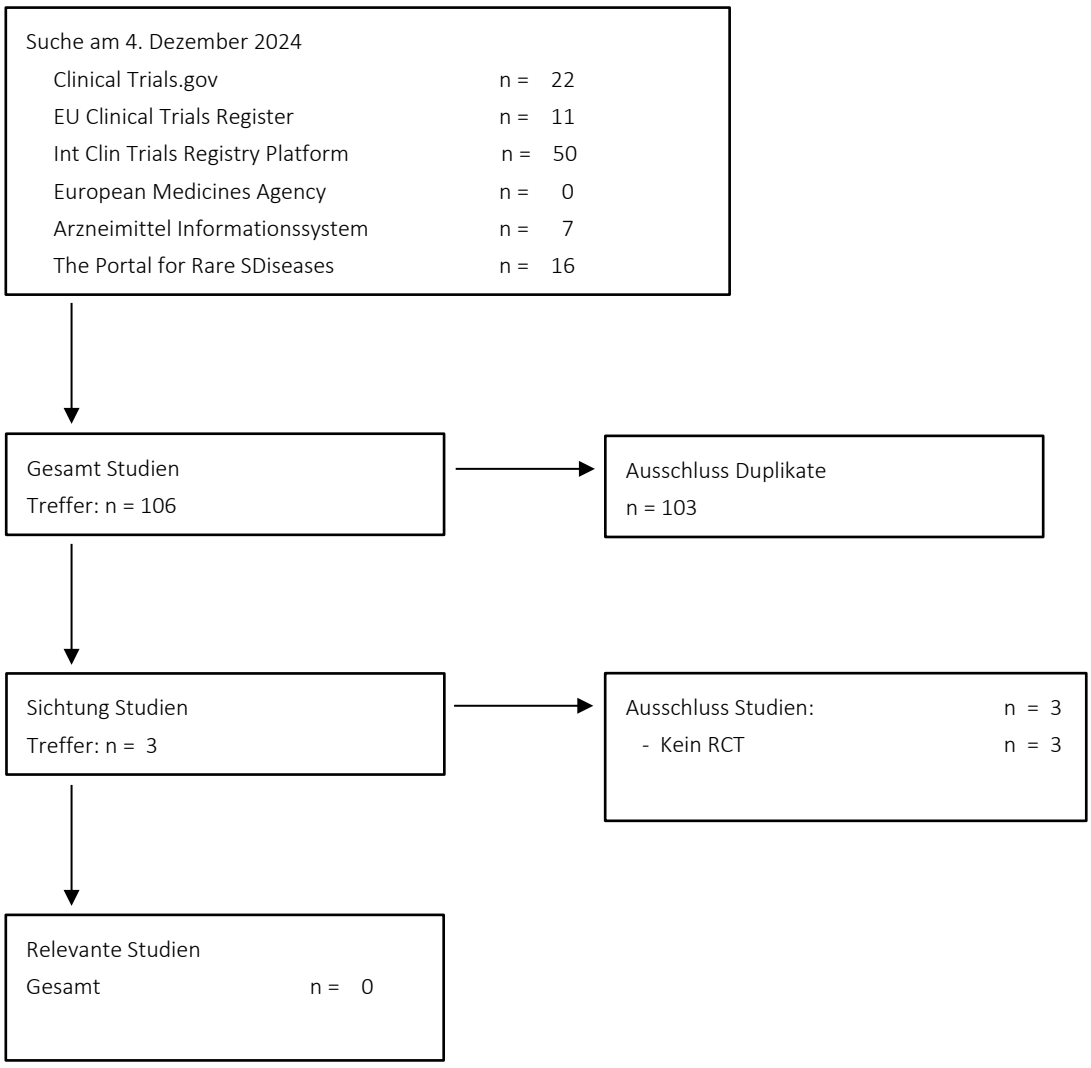
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D. [Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Quelle: Carem 2025 (17)
Für weitere Details zur durchgeführten umfassenden Literaturrecherche unabhängig vom Studientyp siehe Abschnitt 4.2.3.3

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

In der Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken wurden keine Unterlagen zu randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren identifiziert (Abbildung 4-4, Tabelle 4-15). Die umfassende Suche wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

Für weitergehende Angaben zur Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken wird auf Abschnitt 4.2.3.5 von Modul 4 verwiesen.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Nicht zutreffend. In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine Unterlagen zu RCTs mit Setmelanotid im Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis <

6 Jahre identifiziert (Abbildung 4-4, Tabelle 4-16). Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte ohne Einschränkung des Studientypus.

Für weitergehende Angaben zur Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken wird auf Abschnitt 4.2.3.5 von Modul 4 verwiesen.

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unter-nehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch biblio-grafische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die umfassende Suche wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Quelle: Rhythm

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

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

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Tabelle 4 -26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie***

Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche in Erwägung gezogen, da keine geeigneten klinischen Studien identifiziert werden konnten.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
-	-

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studie

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.4.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmens – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet unabhängig von der untersuchten Altersgruppe

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Daten-schnitt[4]	Therapiearme
RM-493-012 (79)	nein[1]	ja	abgeschlossen	14.02.2017-21.06.2021	Setmelanotid
RM-493-015 (80)	nein[1]	ja	abgeschlossen	08.01.2018-21.06.2021	Setmelanotid
RM-493-022 (47)	nein[3]	ja	abgeschlossen	15.07.2018-31.12.2024	Setmelanotid
RM-493-023 (81)	nein[1]	ja	abgeschlossen	08.03.2022 – 04.03.2024	Setmelanotide Placebo
RM-493-033 (25,26)	ja[2]	ja	abgeschlossen	08.03.2022 – 04.03.2024	Setmelanotide
RM-493-042 (48)	ein[3]	ja	laufend	21.10.2024 -	Setmelanotid

Quelle: Rhythm
[1] Zulassungsstudien mit Patienten mit POMC/PCSK1, LEPR oder BBS in der Altersgruppe ≥;6 Jahre [2] Zulassungsstudie mit Patienten mit POMC, PCSK1, LEPR oder BBS in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre (relevante Altersgruppe); [3] follow on Studien für Patienten aus früheren Studien mit Setmelanotid; [4] Studienzeitraum.

Die vom pharmazeutischen Unternehmen mit dem Wirkstoff Setmelantotid in den Indikationen POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas oder BBS durchgeführten klinischen Studien (Zulassungsstudien und follow on Studien) sind zusammenfassend in Tabelle 4-37 dargestellt.

Die in der Nutzenbewertung berücksichtigte Zulassungsstudie für Patienten der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre ist Studie RM-493-033.

Die klinischen Studien RM-493-012 (POMC/PCSK1), RM-493-015 (LEPR) und RM-493-023 (BBS) sind die Zulassungsstudien für Setmelanotid für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren und wurden in früheren Nutzenbewertungen berücksichtigt. Die klinischen Studien RM-493-022 und RM-493-042 sind follow on Studien mit der Möglichkeit zum Studieneinschluss von Patienten aus früheren Studien mit Setmelanotid im Alter von ≥ 2 Jahren.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-37 bilden den Studienstatus vom Dezember 2024 ab.

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

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RM-493-012 (79)	Außerhalb der relevanten Altersgruppe
RM-493-015 (80)	Außerhalb der relevanten Altersgruppe
RM-493-022 (47)	Abgeschlossen, keine Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren eingeschlossen
RM-493-023 (81)	Außerhalb der relevanten Altersgruppe
RM-493-042 (48)	Laufende Studien, keine Daten verfügbar

Quelle: Rhythm

Die früheren Zulassungsstudien RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-023 wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Studien keine Patienten in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre einschlossen.

Die follow on Studie RM-493-022 welche Patienten aus früheren Studien mit Setmelanotid einschließen konnte inklusive Patienten aus der relevanten Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren wurde von einer Berücksichtigung ausgeschlossen, da keine Patienten der relevanten

Altersgruppe eingeschlossen waren. Die Studie ist abgeschlossen, wurde am 15.07.2018 begonnen und am 31.12.2024 beendet.

Die follow on Studie RM-493-042 welche Patienten aus früheren Studien mit Setmelanotid einschließen kann inklusive Patienten aus der relevanten Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahre wurde ausgeschlossen, da noch keine Patienten rekrutiert wurden und keine Studienergebnisse vorliegen. Die Studie ist abgeschlossen, wurde am 21.10.2024 begonnen, das geplante Studienende ist 30.10.2028.

Somit verbleibt als klinische Studie zur Berücksichtigung in der Nutzenbewertung die Zulassungsstudie RM-493-033.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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

Detaillierte Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen sind in Abschnitt 4.2.3.5 von Modul 4 verfügbar. Das Flussdiagramm zur Recherche (Abbildung 4-1) stellt den Studienstatus für weitere Untersuchungen dar, da keine RCTs und keine nicht randomisierte vergleichende Studien identifiziert werden konnten.

In der am 05. Dezember 2024 durchgeführten Recherche (17) wurden für den Wirkstoff Setmelanotid eine interventionelle klinische Studien des pharmazeutischen Herstellers identifiziert. Diese Studie ist in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (Tabelle 4-37) und wird in der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid im Anwendungsgebiet berücksichtigt, da es sich um die Zulassungsstudie RM-493-033 im Anwendungsgebiet handelt. Relevante Publikationen der

Zulassungsstudie RM-493-033 aus der Literaturrecherche sind die in Tabelle 4-39 genannten Publikationen (34-36).

Tabelle 4-39: Relevante Publikationen mit Setmelanotide im Anwendungsgebiet aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Publikation
Argente 2024 (34,35)	Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00273-0
Argente 2024a (36)	Efficacy and safety of setmelanotide in patients aged 2 to <6 years with rare melanocortin-4 receptor pathway diseases of obesity: results from VENTURE, a phase 3, multicenter, 1-year, open-label trial.

Quelle: Rhythm; Carem 2025 (17)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 *hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-39 bilden den Status vom 5. Dezember 2024 ab.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

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

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

Detaillierte Angaben zur Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken nach weiteren Untersuchungen sind in Abschnitt 4.2.3.5 von Modul 4 verfügbar. Das Flussdiagramm zur Suche (Abbildung 4-2) stellt den Studienstatus für weitere Untersuchungen dar, da keine RCTs und keine nicht randomisierte vergleichende Studien identifiziert werden konnten.

In der am 04. Dezember 2024 durchgeführten Recherche (17) wurden für den Wirkstoff Setmelanotid in der relevanten Altersgruppe drei interventionelle klinische Studien des pharmazeutischen Herstellers identifiziert, die in den Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten sind (Tabelle 4-37). Für die Nutzenbewertung relevant ist die Zulassungsstudie RM-493-033. Nicht relevant sind die beiden follow on Studien die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Patienten der relevanten Altersgruppe eingeschlossen hatten (RM-493-022, RM-493-042) bzw. für die keine Ergebnisse vorlagen (RM-493-042). Relevante Studie aus der Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken ist die Zulassungsstudie RM-493-033 (Tabelle 4-40)

Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) mit Setmelanotide aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien-registers/ der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unter-nehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RM-493-033	EudraCT 2021-004167-27 (25) NCT04966741 (26)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Quelle: Rhythm; Carem 2025 (17)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-40 *hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-40 bilden den Status vom 4. Dezember 2024 ab.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

B*eschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle* 4-13*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

Es wurden keine Angaben zu klinischen Studien mit Setmelanotid zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS auf der Internetseite des G-BA gefunden. Identifiziert wurden lediglich Unterlagen in Zusammenhang mit der Änderung der AM-RL und Beschluss des G-BA vom 17. Oktober 2024.

Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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

Quelle: Rhythm

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-41 bilden den Status vom 17. Dezember 2024 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Offene, einarmige klinische Studien						
RM-493-033	ja	ja	nein	ja (29,30)	ja (25,26)	ja (34,36)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

In der Zulassungsstudie RM-493-033 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Patienten mit POMC/PCSK1 oder LEPR (nachfolgend PPL genannt) und BBS im Alter von 2 - <6 Jahre untersucht (27,30).

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

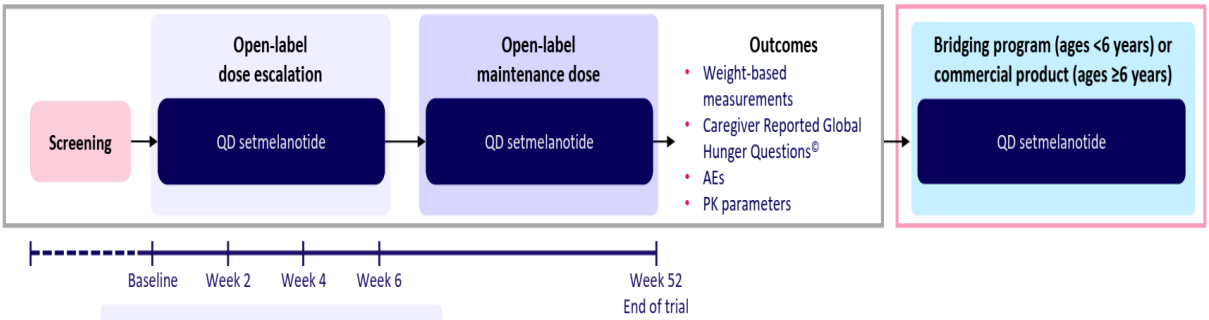
Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Das Studiendesign und die Studienpopulation der Zulassungsstudie wird in Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 und Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-56 im Detail beschrieben und diskutiert. Weitergehende Angaben zu den berücksichtigten Studien sind in Anhang 4 E hinterlegt.

Studiendesign

Die Zulassungsstudie ist eine multizentrische, einarmige, offene Ph3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre mit PPL oder BBS (Abbildung 4-5). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid für die co-primären Studienendpunkte, sekundäre Endpunkte und wesentliche explorative Endpunkte erfolgte für die offene Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer.

Abbildung 4-5: Studiendesign der Zulassungsstudie RM-493-033



Initial dose of 0.5 mg QD will be increased by 0.5 mg every 2 weeks if tolerated to weight-based maximum

Weight, kg	<20	20 to <30	30 to <40	≥40
Dose, mg	0.5	1.0	1.5	2.0

Quelle: Argente (36)

Im Detail wird zwischen folgenden Studienphasen unterschieden:

- Die Studie umfasste einen acht-wöchigen Screeningzeitraum während dem die Patienten auf einen möglichen Studieneinschluss hin evaluiert wurden und die Eltern und Unterstützungspersonen (caregiver) in der Handhabung der Studienmedikation und Durchführung der Injektion der Studienmedikation geschult wurden.

- Für jeden Patienten begann die Behandlung ab Studieneinschluss (Baseline) mit Setmelanotid 0,5 mg täglich. Bei Verträglichkeit wurde die Setmelanotid-Dosierung alle zwei Wochen zu den Studienvisits nach 2, 4 und 6 Wochen in Schritten von 0,5 mg erhöht. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung berücksichtigte sowohl die Verträglichkeit der Studienmedikation als auch den Gesundheitszustand der einzelnen Patienten. Sofern einzelne Patienten bereits vor Studienwoche 4 oder 6 ihre finale Erhaltungsdosis erhalten hatten wurde diese nicht mehr als Studienvisits zum Zweck der Dosisfindung sondern als normale Studienvisits eingestuft. Für die Dosisfindung war ein Intervall von zwei Wochen vorgeschrieben jedoch war auch ein länger Intervall von 4 Wochen Dauer in Abhängigkeit vom Körpergewicht oder der Verträglichkeit möglich. Falls es nicht möglich war die finale Dosis Setmelanotid zum Studienvisit nach 6 Wochen aufgrund eines möglichen Effektes auf die Verträglichkeit, Gewicht oder Hunger zu erreichen, konnte die Dosiseskalation in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll über die nächsten Studienvisits hinaus fortgeführt werden. Auch lag es im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes die Dosiseskalation der Studienmedikation vor Erreichen der maximalen Sosierung aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit vorübergehend zu unterbrechen.

Die maximale verabreichte Dosis Setmelanotid QD war abhängig vom Körpergewicht der Patienten und betrug:

- < 20kg Körpergewicht: 0.5 mg QD
- ≥ 20 - <30 kg Körpergewicht 1.0 mg QD
- ≥ 30 - <40 kg Körpergewicht 1,5 mg QD
- ≥ 40 kg Körpergewicht 2,0 mg QD

Im Verlauf der Studie wurde das Körpergewicht und die Körpergröße der Patienten engmaschig beobachtet. Falls das Körpergewicht eines Studienteilnehmers unter 15 kg abfiel, erfolgte eine Diskussion zum Gesundheitsstatus des betroffenen Studienteilnehmers zwischen dem jeweiligen Prüfarzt und dem Sponsor (Rhythm) um zu entscheiden, ob die Verabreichung der Studienmedikation weiter unverändert erfolgen sollte, reduziert werden sollte oder vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden sollte. In entsprechenden Fällen oder bei eingeschränkter Verträglichkeit bestand eine Möglichkeit zur Dosisreduktion auf ein Minimum von 0,25mg QD. Die verabreichte Dosis wurde vom Prüfarzt engmaschig beobachtet und ggf angepasst innerhalb einer Spanne von 0,25 mg QD bis 2,0 mg QD ohne die maximale Tagesdosis im Abhängigkeit vom Körpergewicht zu überschreiten.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
RM-493-033	Phase 3 multizentrische, internationale Zulassungsstudie mit einer offenen Behandlungsphase mit Setmelanotid für 52 Wochen	Patienten mit seltenen Formen von Adipositas mit genetischer Ursache: Alter: 2 - < 6 Jahre Weiblich/männlich	N = 12 davon Patienten mit: - PPL n = 7 - BBS n = 5	Offene Screeningphase von 1-8 Wochen Offene Behandlungsphase mit Setmelanotide von 52 Wochen Dauer - Dosiseskalationsphase von bis zu 6 Wochen Dauer - Offene Behandlungsphase mit optimaler Dosierung bis Studienwoche 52 - End of study visit zur Studienwoche 56	Einschluss erster Patient: 08. März 2022 Studienende letzter Patient: 18. September 2023 Interimanalyse mit Datenschnitt 19. Juli 2023 Datum Studienbericht: 04. März 2024 6 Studienzentren in Australien, Großbritannien, Spanien, USA	Co-primäre Endpunkte - Anteil Patienten mit Reduktion des BMI-z Score um ≥ 0,2 - Mittlere prozentuale Änderung des BMI Sekundäre Endpunkte: - Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score - Mittlere Änderung in Prozent der 95% Perzentile des BMI Explorative Endpunkte - Hüftumfang - Hunger, dokumentiert mit Caregiver Reported Global Hunger Questionnaire. - Produktivität der Betreuer, dokumentiert mit WPAI - Gesundheitsbezogene Lebensqualität dokumentiert mit PROMIS - Mittlere Änderung von Vitalzeichen und Laborparameter - Mittlere Änderung des Knochenalters Analyse für alle Endpunkte: Studienwoche 52 versus Baseline für Sicherheitspopulation.

Quelle: CSR RM-493-033 (30); Synopsis RM-493-033 (29); Study Protocol RM-493-033 (27)

Studienpopulation

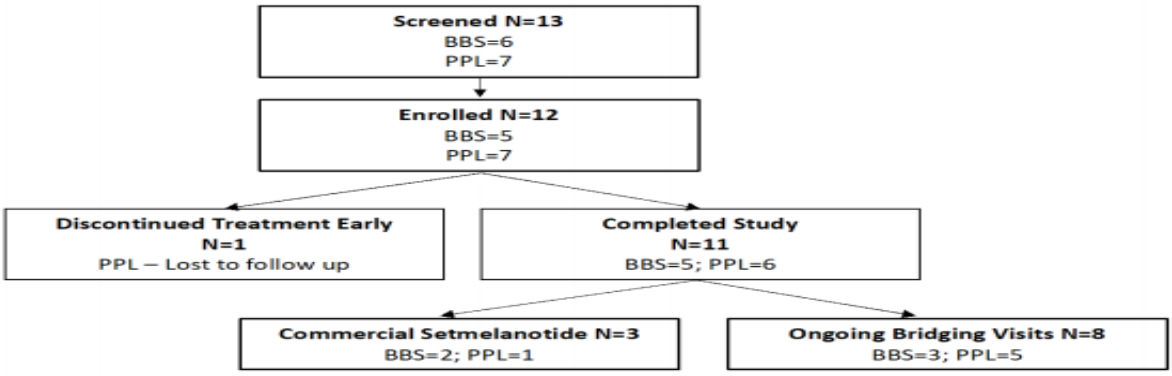
Von den 13 Patienten (PPL = 7, BBS = 6) mit Screening wurden 12 Patienten in die Zulassungsstudie RM-493-033 eingeschlossen (Abbildung 4-6). Diese entfielen auf die Patientensubgruppen PPL (n = 7) und BBS (n = 5). Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte getrennt für die Patientensubgruppen PPL mit 7 und BBS mit 5 in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Von den 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten beendete ein Patient mit PPL die Studie vorzeitig. 11 Patienten (PPL = 6, BBS = 5) beendeten die Studie erfolgreich zur Studienwoche 52. Im Anschluss an die klinische Studie wurde die Behandlung mit Setmelanotid für 11 Patienten fortgesetzt, 3 Patienten (PPL = 1, BBS = 2) erhielten Setmelanotid in der Regelversorgung als kommerzielle Verschreibung da die Patienten inzwischen ≥ 6 Jahre alt waren und 8 Patienten (PPL = 5, BBS = 3) im Rahmen eines laufenden bridging Programms.

Für die Zulassungsstudie RM-493-033 war eine Interimanalyse zum 23. August 2023 präspezifiziert deren Zweck die Verwendung der Studiendaten im europäischen Zulassungsverfahren war. Der Zeitpunkt des Datenschnitts für die Interimanalyse war präspezifiziert als der letzte Tag vor Beginn der Bridging Visits für Patienten, deren Behandlung nach Beendigung der Studienphase von 52 Wochen fortgeführt wurde, ohne dass diese Patienten in die Regelversorgung wechselten. Abweichend vom präspezifizierten Datum erfolgte der Datenschnitt für die Interimanalyse bereits am 19. Juli 2023 (82).

Die Ergebnisse der Interimanalyse wurden der europäischen Zulassungsbehörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorlegt und in den entsprechenden Abschnitten des CTD berücksichtigt. In dieser Analyse wurden 9 Patienten berücksichtigt (PPL=5, BBS=4) von denen 8 Patienten die Studie zur Studienwoche erfolgreich beendet hatten und ein Patient die Studie zum Datenschnitt vorzeitig beendet hatte.

Abbildung 4-6: Disposition der Patienten in der Zulassungsstudie RM-493-033



Quelle: CSR RM-493-033; Figure 1, Seite 47 (30)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK!/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten je Parameter; SD = Standardabweichung

Tabelle 4-44: Demographische Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten zur Baseline

		Ursache Adipositas		
Parameter; Kategorien	**Statistik**	**PPL (N=7)**	**BBS (N = 5)**	**Gesamt (N = 12)**
Alter zur Baseline (Jahre)	n	7	5	12
	Mean (SD)	3,4 (0,53)	3,8 (1,30)	3,6 (0,90)
	Median	3,0	4,0	3,5
	min, max	3, 4	2, 5	2, 5
Geschlecht				
männlich	n /%)	5 (71,4%)	2 (40%)	7 (58,3%)
weiblich	n (%)	2 (28,6%)	3 (60,0%)	5 (41,7%)
Ethnische Herkunft				
asiatisch	n /%)	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
kaukasisch	n (%)	3 (42,9%)	4 (80,0%)	7 (58,3%)
sonstige	n (%)	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
nicht bekannt/nicht bestimmt	n /%)	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Ethnizität				
nicht lateinamerikanisch spanisch	n /%)	4 (57,1%)	5 (100%)	9 (75,0%)
lateinamerikanisch spanisch	n (%)	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
nicht bekannt/nicht bestimmt	n /%)	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Genotyp				
POMC	n /%)	3 (42,9%)	0	3 (25,0%)
PCSK1	n (%)	0	0	0
LEPR	n /%)	4 (57,1%)	0	4 (33,3%)
BBS	n /%)	0	5 (100%)	5 (41,7%)
Fitzpatrick Klassifikation des Hauttyps				
I	n /%)	0	3 (60,0%)	3 (25,0%)
II	n (%)	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
III	n /%)	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
IV	n /%)	0	0	0
V	n /%)	0	0	0
VI	n (%)	0	0	0

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 8, Seite 50 (30), Tabelle 14.1.2 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; min, max = Minimum, Maximum

Die demografische Angaben zu den eingeschlossenen Patienten sind zusammenfassend in Tabelle 4-44 dargestellt. Von den 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 7 (58,3%) mit PPL und 5 (41,7%) Patienten mit BBS diagnostiziert. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (58,3%), das mittlere Alter (SD) betrug 3,6 Jahre (0,90).

Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen betrafen verschiedene demographische Kriterien inklusive das Geschlecht und die ethnische Herkunft. Es wird angenommen, dass die beobachteten Unterschiede aus der geringen Fallzahl resultierten.

Tabelle 4-45 berichtet zusammenfassend Angaben zu relevanten gewichtsbezogenen Parametern für Patienten mit PPL, BBS und Gesamt zur Baseline. Die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen entsprachen korrespondierenden Beobachtungen für pädiatrische Patienten im Alter von 6 Jahren bis < 18 aus früheren Zulassungsstudien mit PPL (RM-493-012, RM-493-015) und BBS (RM-493-023) und lassen sich mit Schwankungen aufgrund der geringen Fallzahl erklären.

Tabelle 4-45: Gewichtsbezogene Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten zur Baseline

		Ursache Adipositas		
Parameter; Kategorien	**Statistik**	**PPL (N=7)**	**BBS (N = 5)**	**Gesamt (N = 12)**
Anzahl Patienten	n	7	5	12
Gewicht (kg)	Mean (SD)	44,93 (12,01)	28,30 (13,04)	38,00 (14,63)
	Median	43,00	21,90	38,48
	min, max	33,50; 69,57	17,80; 49,20	17,80; 69,57
Größe (cm)	Mean (SD)	114,21 (9,37)	106,74 (17,11)	111,10 (13,00)
	Median	113,53	106,50	111,46
	min, max	103,53; 130,10	88,00; 130,17	88,00; 130,17
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	34,35 (7,07)	23,72 (3,52)	29,92 (7,86)
	Median	32,20	22,99	28,67
	min, max	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
BMI-z	Mean (SD)	10,75 (3,84)	4,23 (1,07)	8,03 (4,44)
	Median	9,31	4,36	7,09
	min, max	6,87; 17,21	2,64; 5,44	2,64; 17,21
Hüftumfang (cm)	Mean (SD)	89,01 (14,37)	66,21 (13,29)	79,51 (17,43)
	Median	87,60	59,03	79,50
	min, max	74,00; 116,00	57,00; 88,23	57,00; 116,00

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 8, Seite 50 (30; Tabelle 14.1.3 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; min, max = Minimum, Maximum

Für alle in die Zulassungsstudie RM-493-033 eingeschlossenen Patienten wurde mindestens eine Vorerkrankung berichtet (Tabelle 4-46). Hierbei berichteten 91,7% der Patienten congenitale, familiäre oder genetische Erkrankungen und jeweils 41,7% der Patienten berichteten über metabolische Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut. Eine frühere Diagnose von Adipositas in Verbindung mit genetischen Mutationen lag für Patienten mit PPL und BBS für 25,0% und 41,7% der eingeschlossenen Patienten vor. Die

Dokumentation von Vorerkrankungen ist mit Unsicherheit behaftet, da nicht für alle eingeschlossenen Patienten Vorerkrankungen systematisch dokumentiert worden waren.

Tabelle 4-46: Häufige Vorerkrankungen in ≥ 2 eingeschlossenen Patienten - Sicherheitspopulation

System Organ Klasse, preferred term	PPL (N=7)	BBS (N = 5)	Gesamt (N = 12)
Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Congenitale, familiäre oder genetische Erkrankungen	6 (85,7%)	5 (100%)	11 (91,7%)
Laurence Moon Bardet Biedl Syndrom	0	4 (80,0%)	4 (33,3%)
Genetische Mutationen	2 (28,6%)	1 (20,0%)	3 (25,0%)
Polydactylie	0	3 (60,0%)	3 (25,0%)
Infektionen	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
Bronchiolitis	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Metabolische und Ernährungserkrankungen	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
Adipositas	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
Keuchen	4 (57,1%)	1 (20,0%)	5 (41,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (42,9%)	2 (40,0%)	5 (41,7%)
Atopische Dermatitis	2 (28,6%)	2 (40,0%)	4 (33,3%)
Erkrankungen des Auges	0	4 (80,0%)	4 (33,3%)
Myopia	0	2 (40,0%)	2 (16,7%)
Endokrine Erkrankungen	2 (28,6%)	1 (20,0%)	3 (25,0%)
ACTH Mangel	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 9, Seite 53 (30); Tabelle 14.1.3 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; min, max = Minimum, Maximum

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung. Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-47: Verzerrungspotential auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RM-493-033	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Quelle: Rhythm

Die Zulassungsstudie RM-493-033 war eine internationale, multizentrische, einarmige, offene Ph3 klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahren mit seltenen, genetisch bedingten Formen von Adipositas. Entsprechend den Vorgaben des G-BA wird das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und nachfolgend für jeden berichteten Endpunkt als hoch bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte

Studie	Todesfälle	BMI, BMI-z	Hüftumfang	Hunger	PROMIS	ZBI	Unerw. Ereignisse
RM-493-033	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Quelle: Rhythm

Die nachfolgenden Ergebnisdarstellungen erfolgen für die in Tabelle 4-48 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Zulassungsstudie RM-493-033. Die Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt einheitlich die Sicherheitspopulation die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. In Übereinstimmung mit dem klinischen Studienbericht und dem Zulassungsdossier erfolgt die Ergebnisdarstellung separat für die Patientensubgruppen POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas (nachfolgend PPL genannt) mit 7 Patienten und Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) mit 5 Patienten sowie der kombinierten Studienpopulation (Gesamt) mit 12 Patienten.

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Endpunkt Todesfälle

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Todesfälle

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Anzahl der Patienten, die im Verlauf der Zulassungsstudie bis zur Studienwoche 52 als Todesfälle berichtet wurden. Die Analyse erfolgte für die Sicherheitspopulation, die Ergebnisse wurden als Sicherheitsendpunkt berichtet.

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-50: Verzerrungspotential von Endpunkt Todesfälle

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den Endpunkt Todesfälle als hoch eingestuft. (Tabelle 4-50).

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

In der Zulassungsstudie RM-493-033 mit 12 eingeschlossenen Patienten traten bis zur Studienwoche 52 keine Todesfälle auf (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Todesfälle

	PPL (N=7) **n (%)**	**BBS (N=5)** **n (%)**	**Gesamt (N=12)** **n (%)**
RM-493-033	0	0	0

Quelle: CSR RM-493-033, Abschnitt 12.3 (30)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Kriteriums für den Endpunkt.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Endpunkte BMI und BMI-z

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkten BMI und BMI-z

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Grundlage der Bestimmung des BMI und der Berechnung des BMI-z ist das Körpergewicht (kg) und die Körpergröße (cm). Die Datenerhebung für das Körpergewicht und die Körpergröße erfolgte in der Zulassungsstudie zu folgenden Studienvisits bzw. Studienwoche (W) während der Screeningphase und Dosistitration: W -8 bis -1; bei Studieneinschluss W 0; während der Dosiseskalation W2, W4, W6; während der Behandlungsphase W8, W12, W16, W20, W28, W36, W44; zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei Studienabbruch. Zum Studieneinschluss war ein minimales Körpergewicht von 20kg erforderlich, das tatsächlich gemessene Gewicht wurde als Baselinewert berücksichtigt. Falls es während der Studie zu einer Gewichtsreduktion unter 15kg kam, wurde der Gesundheitsstatus der betroffenen Patienten von Prüfarzt und Sponsor diskutiert, gefolgt von einer gemeinsamen Entscheidung ob die Behandlung mit Setmelanotid vorübergehend auszusetzen ist oder nicht. Die Messung des Körpergewichtes (kg) erfolgte im Studienzentrum jeweils morgens möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt. Für die Messung im Studienzentrum und remote sollte bevorzugt die gleiche kalibrierte Waage zur Anwendung kommen. Auch wurde die Messung zu jedem Studienvisit 3-fach durchgeführt, wobei der weiter berücksichtigte Messwert dem Durchschnitt der durchgeführten Einzelmessungen entsprach. Die Dokumentation der Messung erfolgte für das nächstgelegene Zehntel einer Dezimalskala oder halbes Kilogramm bei Verwendung einer digitalen oder analogen Waage. Die Messung des Körpergewichtes erfolgte nach versuchter Blasenentleerung und Fasten über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden. Für die Durchführung der Messung trugen die Patienten leichte Kleidung mit leeren Taschen oder Unterwäsche ohne Schuhe. Die Messung der Körpergröße (cm) erfolgte ohne Schuhe, Socken oder Hut unter Berücksichtigung eines Wand-montierten Studiometers. Die Dokumentation erfolgte entsprechend des nächstgelegen Zehntel der Skala. Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zum relevanten Studienvisits bestimmten Körpergewichtes (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m). Der Endpunktes BMI war definiert als absolute und relative Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline ohne Imputation von fehlenden Werten. Eine zusätzliche Analyse erfolgte unter Berücksichtigung von fehlenden Werten und Imputation mittels der “last observation carried forward (LOCF)“ Methode. Sofern erforderlich wurde das gemessene Körpergewicht oder die Körpergröße zur Berechnung des BMI in kg oder cm konvertiert. Die Bestimmung des BMI und BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung der des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß, für die Bestimmung der BMI 95-zigsten Perzentile wurde die CDC Referenzpopulation berücksichtigt. Ergebnisse zum Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline dargestellt. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgte für die Sicherheitspopulation

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-53: Verzerrungspotential von Endpunkten BMI und BMI-z

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den Endpunkt BMI, BMI-z als hoch eingestuft (Tabelle 4-53).

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

In der Zulassungsstudie RM-493-033 waren in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde die folgenden Analysen des BMI und BMI-z als co-primäre Studienendpunkte und als sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte präspezifiziert (jeweils zur Studienwoche 52 versus Baseline für die Sicherheitspopulation):

- Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z Score ≥ 0,2 (erster co-primärer Endpunkt)
- Mittlere prozentuale Reduktion des BMI (zweiter co-primärer Endpunkt)
- Mittlere absolute Reduktion des BMI-z Score je Alter und Geschlecht (sekundärer Endpunkt)
- Mittlere Änderung in Prozent der 95-zigsten Perzentile des BMI je Alter und Geschlecht (sekundärer Endpunkt)

Die Ergebnisse für die beiden co-primären Endpunkte sind in Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 sowie in Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 dargestellt. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte sind in Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57 sowie in Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-12 dargestellt. Eine Gegenüberstellung der Studienergebnisse zu den Endpunkten BMI-z und BMI für die Altersgruppen 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre aus früheren Zulassungsstudien wird in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-61 vorgelegt.

Für den ersten co-primären Endpunkt (Tabelle 4-54) betrug der prozentuale Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline 83,3% [95% CI: 58,7; 99,8] für die Gesamtpopulation. Insgesamt erreichten 10 von 12 Patienten zur Studienwoche 52 das präspezifizierte Antwortkriterium der Zulassungsstudie. Die korrespondierenden Werte für Patienten mit PPL (N=7) und BBS (N=5) betrugen 85,7% [95% CI: 54,1; 100] und 80,0% [95% CI: 28,4; 99,5].

Imputation von fehlenden Werten mittels LOCF-Verfahrens führte nicht zu abweichenden Ergebnissen (CSR RM-493-033, Tabelle 14.2.1.2). Bei ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten mit tatsächlicher Beendigung der 52-wöchigen Behandlungshase (N=11) erreichten 10/11 (90,9%) der Patienten der Gesamtpopulation den primären Endpunkt, davon 6 von 6 Patienten (100%) mit PPL und 4 von 5 Patienten (80%) mit BBS.

Tabelle 4-54: Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt)

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Woche 52, n/m (%)	6/7 (85,7%)	4/5 (80,0%)	10/12 (83,3%)
95% CI	[54,1; 100]	[28,4; 99,5]	[58,7; 99,8]

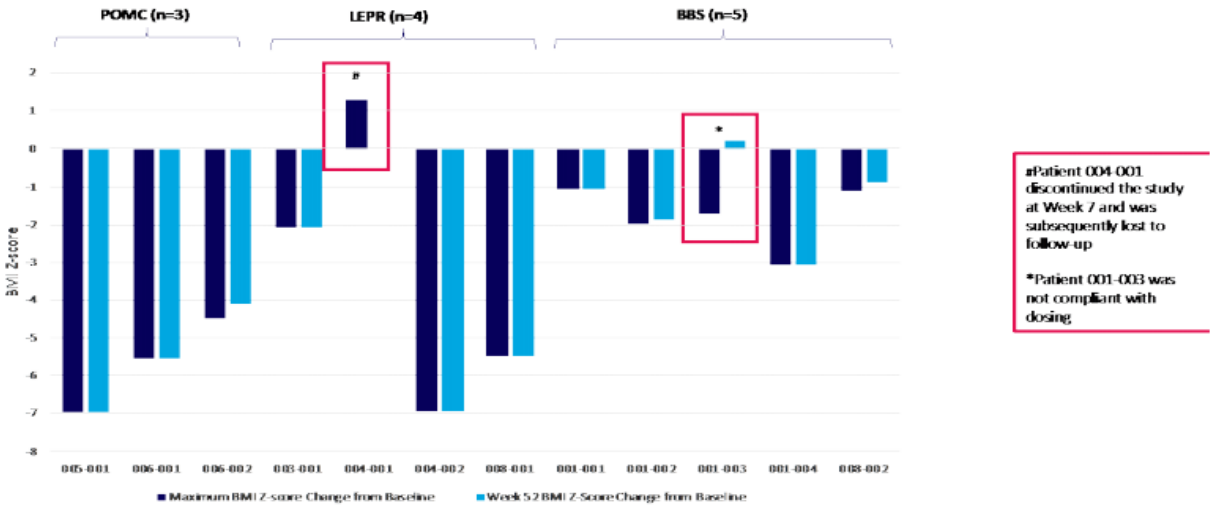
Quelle: CSR RM-493-033, Tabelle 11, Seite 55 (30); Tabelle 14.2.1.1(31)
Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Method. Die Berechnung des BMI-z erfolgte umter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; m = Anzahl Patienten mit Daten; CI = Konfidenzintervall.

Abbildung 4-7 zeigt die Änderung des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline für jeden eingeschlossenen Patienten (N=12). Für einen Patient mit LEPR (004-001) wurde eine Compliance von 48% berichtet. Der Patient beendete die Studie vorzeitig zur Studienwoche 7 und erfüllte nicht die präspezifizierten Anforderungen an eine Responderanalyse. Von den verbliebene 11 Patienten mit tatsächlicher Beendigung der Studie zur Studienwoche 52 erfüllte eine Patientin mit BBS (001-003) ebenfalls nicht die Anforderungen an eine Responderanalyse. Diese Patientin im Alter von 2 Jahren mit einem BMI zur Baseline oberhalb der 99-zigsten

Perzentile sprach zunächst deutlich auf eine Behandlung mit Setmelanotid an (Reduktion BMI-z von 4,36 auf 2,65 zur Studienwoche 12). Jedoch wurde wegen einem aufgetretenen TEAE (Anstieg der Häufigkeit von epileptischen Anfällen die bereits vor Studienbeginn präsent und somit ohne Bezug zur Studienmedikation waren) die verabreichte Dosis von Studienwoche 12 bis Studienwoche 26 von 0,5mg auf 0,25mg abgesenkt, was zu einem nicht umkehrbaren Anstieg des BMI zum Studienende nach 52 Wochen Behandlung führte. Die Compliance für Patientin 001-003 wurde mit 66,9% berichtet.

Von den verbliebenen 10 Patienten (83,3%) erreichten alle Patienten eine Reduktion des BMI-z $\geq$ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline (Abbildung 4-7). 7 Patienten berichteten die maximal erreichte Reduktion des BMI-z zum Studienende, 3 Patienten zum Zeitpunkt eines früheren Studienvisits, der berichtete Unterschied zwischen beiden Messungen war für diese Patienten jedoch gering.

Abbildung 4-7: Änderung BMI-z zum letzten verfügbaren Studienvisit versus Baseline je Patient (N=12)



Quelle: CSR RM-493-033; Figure 2, Seite 56 (30).
Für Patienten welche die maximale Reduktion des BMI-z nicht zur Studienwoche 52 erreichten wird die maximal erreichte Reduktion unabhängig vom Zeitpunkt dargestellt.

Für den zweiten co-primären Endpunkt, prozentuale Änderung des mittleren BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-55) resultierte für die Gesamtpopulation eine prozentuale Änderung (SD) von -18,38% (12,89), für Patienten mit PPL von -25,60% (11,49) und für Patienten mit BBS von -9,72% (8,84). Dies entsprach einer absoluten Änderung (SD) des BMI (mean (SD)) für jede der drei Gruppen von -5,57 (4,07), -8,25 (3,24) und -2,36 (2,16). Für Patienten mit BBS reichte im Gegensatz zur Gesamtpopulation und PPL die obere Grenze des Konfidenzintervalls über die Nulllinie hinaus was möglicherweise auf die geringe Fallzahl

von 5 Patienten in Verbindung mit Patient 001-003 mit schlechtem Ansprechen auf Setmelanotid und Compliance von 68,9% zurückgeführt werden kann. Patient 004-001 (LEPR) für den ebenfalls eine geringe Compliance berichtet wurde, wurde in der Analyse zur Studienwoche 52 nicht berücksichtigt, da der Patient die Studie vor Studienende abgebrochen hatte.

Auch für den zweiten co-primären Endpunkt resultierten bei Imputation von fehlenden Werten und Anwendung des LOCF Verfahrens (CSR RM-493-033, Tabelle 14.2.2.2) gleichgerichtete und in ihrem Ausmaß vergleichbare Ergebnisse. Für die Gesamtpopulation resultierte eine prozentuale Änderung (SD) des BMI von -16,08% (14,64), für Patienten mit PPL von -20,63% (16,82) und für Patienten mit BBS von -9,72% (8,84). Dies entsprach einer korrespondierenden mittleren absoluten Änderung (SD) des BMI für jede der drei Gruppen von -4,80 (4,73), -6,53 (5,42) und -2,36 (2,16). Auch für diese Analyse unter Berücksichtigung von 5 Patienten mit BBS reichte die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls über die Nulllinie hinaus [-20,69; 1,26].

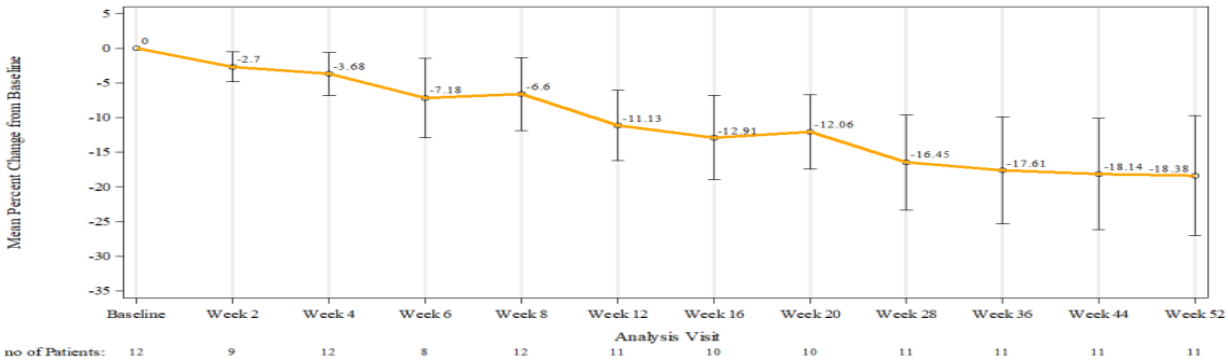
Tabelle 4-55: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt)

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	34,347 (7,0673)	23,716 (3,5184)	29,918 (7,8559)
Median	32,196	22,986	28,670
Min, max	25,99; 42,54	19,31; 29,04	19,31; 42,54
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-8,250 (3,2392)	-2,363 (2,1579)	-5,574 (4,0697)
Median	-9,237	-2,191	-4,940
Min, max	-11,16; -2,65	-4,94; 0,58	-11,16; 0,58
Prozentuale Änderung zur Studien-woche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
95% CI	[-37,66; -13,54]	[-20,69; 1,26]	[-27,04; -9,72]
Median	-23,237	-8,978	-21,624
Min, max	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 12, Seite 57 (30); Tabelle 14.2.2.1 (31)
Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Student's t-distribution.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung; CI = Konfidenzintervall

Der Zeitverlauf zwischen Baseline und Studienwoche 52 für die Änderung des mittleren BMI für die Gesamtpopulation mit 11 auswertbaren Patienten ist ergänzend in Abbildung 4-8 dargestellt. Die Reduktion des BMI verlief weitgehend kontinuierlich beginnend mit der Baseline und ersten Verabreichung der Studienmedikation.

Abbildung 4-8: Zeitverlauf der prozentualen Änderung des BMI von Baseline bis Studienwoche 52 für Gesamt



Quelle: CSR RM-493-033; Abbildung 3, Seite 58 (30); Abbildung 14.2.2.1.2 (32)

Abbildung 4-9: Patientenindividuelle BMI-Trajektorien vor Behandlungsbeginn und während einer Behandlung mit Setmelanotid

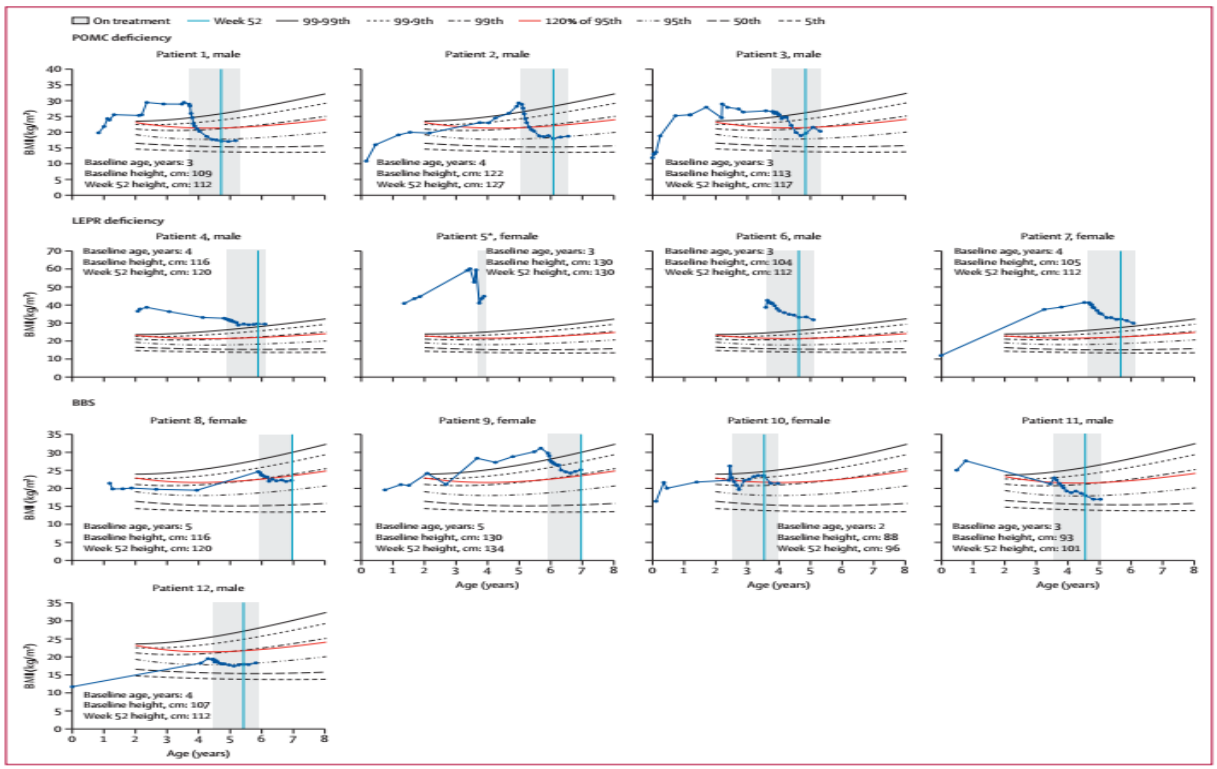


Figure 2: **Historical and on-treatment BMI trajectories for individual patients**
CDC BMI growth curve percentiles are represented by labelled black and grey lines. For each growth curve, the pink dashed line indicates 120% of the BMI 95th percentile; the dark blue solid line indicates patient BMI. Grey shading indicates timepoints during the VENTURE trial, and the light blue vertical line indicates the week 52 timepoint. %BMI$_{95}$=percent of the 95th BMI percentile. BBS=Bardet-Biedl syndrome. CDC=US Centers for Disease Control. LEPR=leptin receptor. POMC=proopiomelanocortin. *Patient 5 lost to follow-up at week 7.

Quelle: Argente 2024 (34)

Abbildung 4-9 stellt ergänzend die Änderung des BMI bei Behandlung mit Setmelanotid patientenindividuell für die 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten dar und ermöglicht einen Vergleich mit dem Verlauf der unbehandelten BMI-Trajektorie vor Behandlungsbeginn. Für die untersuchten Patienten gilt übereinstimmend, dass eine Behandlung mit Setmelanotid zu einem Abbruch der deutlichen kontinuierlichen Zunahme des BMI führte, wobei die Patienten bei Studienbeginn einen BMI von bis zu 60 kg/m^2 aufwiesen.

Für den sekundären Endpunkt, mittlere absolute Änderung des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-56) resultierte für die Gesamtpopulation eine mittlere Änderung (SD) des BMI-z Score von -3,43 (2,53), für Patienten mit PPL von -5,19 (1,86) und für Patienten mit BBS von -1,33 (1,23). Der jeweilige Median und die [min-max] Spanne betrugen -3,08 [-6,97, 0,22]; -5,52 [-6,97, -2,07] und -1,07 [-3,08, 0,22]. Bei Einordnung einer Reduktion des BMI-z Scores um ≥ 0,2 als klinisch relevante minimale Änderung (MCID) wie dies für den primären Endpunkt präspezifiziert war (Tabelle 4-54), dann entsprach die tatsächliche Reduktion des BMI-z Score dem 17,2-fachen, dem 25,9-fachen und dem 6,7-fachen des präspezifizierten MCID für Gesamt, PPL und BBS. Das pharmazeutische Unternehmen bewertet die berichtete Verbesserung für den patientenrelevanten Endpunkt BMI-z Score welche den bestimmten MCID um ein Vielfaches überstieg als dramatischen klinischen Effekt und leitet aus dem Ergebnis einen Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Eine ergänzend durchgeführte Analyse unter Berücksichtigung der LOCF Methode und Imputation von fehlenden Werten bestätigte das vorgenannte Ergebnis und führte zu vergleichbaren Werten mit einer mittleren absoluten Änderung (SD) des BMI-z von -3,04 (2,77) für die Gesamtpopulation, -4,26 (2,98) für Patienten mit PPL und -1,33 (1,23) für Patienten mit BBS (CSR RM-493-003, Tabelle 14.2.5.2).

Mit Ausnahme der beiden bereits zuvor diskutierten Patienten mit LEPR mit Studienabbruch (Patient 004-001) und BBS (Patient 001-003) mit geringer Compliance erreichten 10 Patienten eine Verbesserung des BMI-z welche die präspezifizierte Schwelle für eine klinische relevante Verbesserung von ≥ 0,2 überstieg (Abbildung 4-10). Für Patienten mit POMC (n=3) reichte die patientenindividuelle Reduktion des BMI-z von -2,42 bis -4,18, für Patienten mit LEPR (n=3) von -0,48 bis -2,36 und für Patienten mit BBS (n=5) von -0,43 bis -2,32.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt wie in Abbildung 4-8 dargestellt resultierte auch für den genannten sekundären Endpunkt eine kontinuierliche Reduktion des durchschnittlichen absoluten BMI-z, beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur Studienwoche 52 (Abbildung 4-11).

Tabelle 4-56: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	10,749 (3,8400)	4,233 (1,0742)	8,034 (4,4408)
Median	9,314	4,361	7,092
Min, max	6,87; 17,21	2,64; 5,44	2,64; 17,21
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-5,185 (1,8585)	-1,331 (1,2295)	-3,433 (2,5265)
Median	-5,518	-1,066	-3,081
Min, max	-6,97; -2,07	-3,08 ,0,22	-6,97; 0,22

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 13, Seite 59 (30); Tabelle 14.2.5.1 (31)
Die Berechnung des BMI-z erfolgte umter Berücksichtigung WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung

Abbildung 4-10: Absolute Änderung des BMI-z Score je Patient (N=12) zur Studienwoche 52 versus Baseline

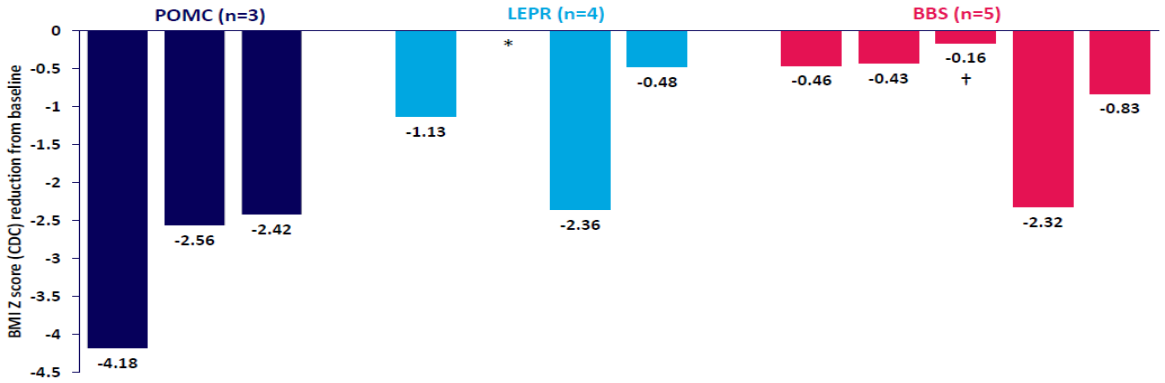
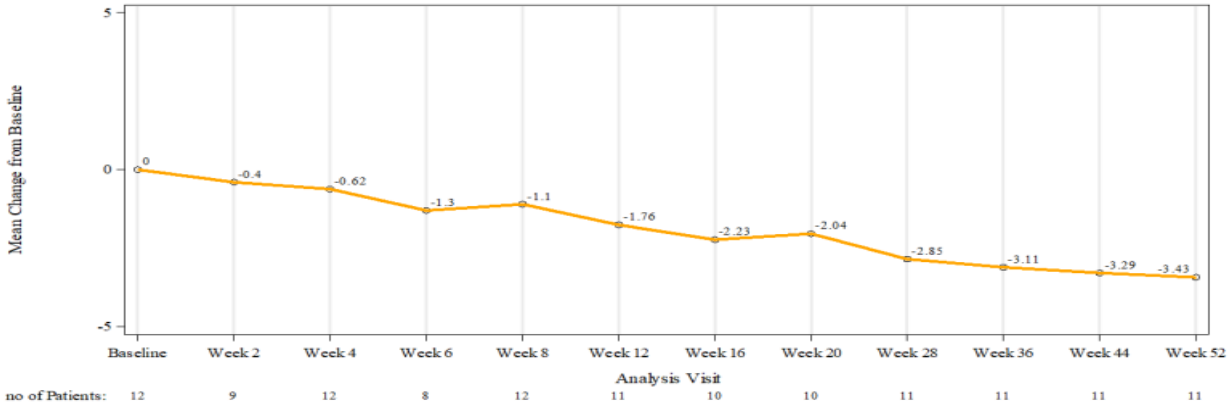


Abbildung 4-11: Verlauf der mittleren absoluten Änderung des BMI-z Score von Baseline bis zur Studienwoche 52 für Gesamt



Quelle: CSR RM-493-033; Figure 4, Seite 59 (30); Figure 14.2.5.1.1 (32)

Für den sekundären Endpunkt mittlere prozentuale Änderung der 95-zigsten Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-57) resultierte eine mittlere Änderung (SD) von -32,53 (22,94) für die Gesamtpopulation, -47,60 (17,33) für Patienten mit PPL und -14,46 (13,86) für Patienten mit BBS. Hieraus resultierte eine korrespondierende prozentuale Änderung von -19,35 (13,03), -26,47 (11,10) und -10,81 (10,17).

Eine ergänzende Durchführung der Analyse unter Berücksichtigung der LOCF Methode und Imputation von fehlenden Werten bestätigte das vorgenannte Ergebnis und führte zu vergleichbaren Werten mit einer mittleren Änderung (SD) von -28,06 (26,81) für die Gesamtpopulation, -37,77 (30,42) für Patienten mit PPL und -14,46 (13,86) für Patienten mit BBS (CSR RM-493-003, Tabelle 14.2.3.2).

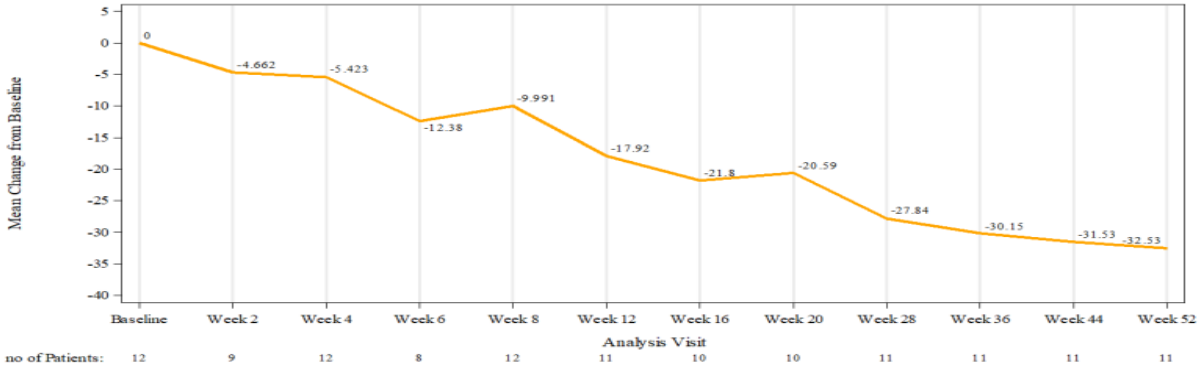
Übereinstimmend mit den Ergebnissen zu den beiden primären Endpunkten wie in Abbildung 4-8 und Abbildung 4-11 dargestellt resultierte auch für den genannten sekundären Endpunkt eine kontinuierliche Reduktion beginnend mit Verabreichung der Dosis Studienmedikation zur Baseline (Abbildung 4-12).

Tabelle 4-57: Mittlere prozentuale Änderung der 95-zigsten Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	191,112 (38,6046)	128,760 (16,7080)	165,132 (44,1049)
Median	179,942	127,152	156,638
Min, max	145,48; 237,20	108,32; 154,64	108,32; 237,20
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-47,595 (17,3280)	-14,462 (13,8571)	-32,534 (22,9429)
Median	-53,012	-16,627	-26,754
Min, max	-63,30; -18,63	-26,75; 6,64	-63,30; 6,64
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	12
Mean (SD)	-26,473 (11,0953)	-10,807 (10,1702)	-19,352 (13,0331)
95% CI	-24,198	-12,795	-21,041
Median	-39,25; -10,35	-22,04; 5,37	-39,25; 5,37

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 14, Seite 60 (30); Tabelle 14.2.3.1 (31)
Die Berechnung der Änderung der 95-zigsten Perzentile erfolgte unter Berücksichtigung der CDC Referenzpopulation als Referenzmaß.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung; CI = Konfidenzintervall

Abbildung 4-12: Mittlere prozentuale Änderung der 95-zigsten Perzentile des BMI von Baseline bis Studienwoche 52 für Gesamt



Quelle: CSR RM-493-033; Figure 5, Seite 61 (30); Figure 14.2.3.1.1 (32)

Vergleichende Diskussion zum Endpunkt BMI und BMI-z für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis ≥6 aus RM-493-033 und 6 bis ≤18 Jahre aus früheren Zulassungsstudien

In Zusammenhang mit dem europäischen Zulassungsverfahren für eine Zulassungserweiterung für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren wurden vergleichende Ergebnisdarstellungen aus klinischen Studien für die Endpunkte BMI und BMI-z gegenüber Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahre vorgelegt. Diese Darstellungen aus dem zugehörigen Zulassungsverfahren sind nachfolgend in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-60 dargestellt. Die hierfür berücksichtigten klinischen Zulassungsstudien waren RM-493-033 für Patienten der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre mit insgesamt 12 Patienten und RM-493-012 (POMC, PCSK1), RM-493-015 (LEPR) und RM-493-023 (BBS) für die Altersgruppe 6 bis < 18 Jahre mit insgesamt 25 Patienten.

Für den patientenrelevanten Endpunkt BMI-z gemessen als Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline resultierten für alle berücksichtigten Indikationen konsistente Ergebnisse für beide untersuchte Altersgruppen (Tabelle 4-58). Der Anteil Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahre mit PPL oder BBS mit Reduktion des BMI-z ≥ 0,2 betrug 80,00% und 75,00% und für Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahre mit POMC/PCSK1, LEPR oder BBS 100%, 66,7% und 85,7%. Der für die Altersgruppen 6 bis <18 Jahre berichtete Anteil Responder war jeweils statistisch signifikant (p<0,0001) nicht jedoch für Patienten der Altersgruppe 2 bis <6 Jahre was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden kann.

Hiermit grundsätzlich vergleichbar resultierten auch für den patientenrelevanten Endpunkt BMI-z gemessen als mittlere Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline konsistente gleichgerichtete Studienergebnisse die in ihrem Ausmaß für die Altersgruppe 2 bis <6 Jahre deutlich über die Reduktion des BMI-z in der Altersgruppe 6 bis <18 Jahren hinausging (Tabelle 4-59). Für Patienten mit PPL oder BBS betrug die mittlere prozentuale Änderung (SD) des BMI-z -4,67 (2,08) und -1,45 (1,39) und für die Altersgruppe 6 bis <18 Jahre -1,62 (0,86), -0,49 (0,36) und -0,75 (0,46). Die berichteten Ergebnisse waren für alle betrachteten Patienten-

und Altersgruppen konsistent wobei das Ausmaß der berichteten Gewichtsreduktion bei Patienten mit PPL höher war als bei Patienten mit BBS.

Tabelle 4-58: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre

	Altersgruppe 2 - <6 Jahre		**Altersgruppe 6 bis <18 Jahre**		
	RM-493-033 PPL N=5	**RM-493-033 BBS N=4**	**RM-493-012 POMC/PCSK1 N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Woche 52, n/m (%)	4/5 (80,00)	3/4 (75,0)	6/6 (100%)	2/3 (66,7%)	12/14 (85,7%)
95% CI	[39,8; 100]	[19,4; 99,4]	[54,1; 100]	[9,43; 99,2]	[57,2; 98,2]
p-Wert	na	na	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy); Tabelle 21, Seite 44 (23)
Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Methode und einseitigem p-Wert aus exakt binominalem Test dass mindestens 5% der Patienten in der Population eine Reduktion des BMI-z Score von ≥ 0,2 erreichen.
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl in der Analyse berücksichtigte Patienten, n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; CI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-59: Mittlere Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre

		Altersgruppe 2 - <6 Jahre		**Altersgruppe 6 - <16 Jahre**		
Parameter	**Statistik**	**RM-493-033 PPL N=3**	**RM-493-033 BBS N=4**	**RM-493-012 POMC/PCSK 1 N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Baseline	n	5	4	6	3	16
	Mean (SD)	10,92 (4,48)	4,63 (0,70)	3,35 (0,61)	3,47 (0,37)	3,74 (1,34)
	Median	9,31	4,64	3,47	3,57	3,54
	min, max	6,87; 17,21	3,82; 5,44	2,60; 4,10	3,10; 3,80	1,80; 7,10
Mittlere Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	4	6	3	14
	Mean (SD)	-4,67 (2,08)	-1,45 (1,39)	-1,62 (0,86)	-0,49 (0,36)	-0,75 (0,46)
	Median	-4,84	-1,47	-1,58	-0,55	-0,77
	min; max	-6,92; -2,07	-3,08; 0,22	-3,00; -0,60	-0,80; -0,10	-1,90; -0,20
	95% CI	na	na	[-2,52; -0,71]	[-1,39; 0,41]	[-1,02; -0,49]
	p-Wert	na	na	na	na	0,0007

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy) Tabelle 23, Seite 46 (23)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden, n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; CI = Konfidenzintervall.
Die vorgelegte Analyse für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre berücksichtigte die Ergebnisse der Interimanalyse mit 9 Patienten mit PPL oder BBS welche zum Datenschnitt die Studie zur Studienwoche 52 erfolgreich beendet hatten (n=8) bzw. die Studie vorzeitig beendet hatten (n=1).

Hiermit grundsätzlich vergleichbar resultierte auch für den patientenrelevanten Endpunkt BMI gemessen als mittlere prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline konsistente gleichgerichtete Studienergebnisse die in ihrem Ausmaß für die Altersgruppe 2 bis <6 Jahre deutlich über die Reduktion des BMI in der Altersgruppe 6 bis <18 Jahren hinausging (Tabelle 4-60). Für Patienten mit PPL oder BBS betrug die mittlere prozentuale Änderung (SD) des BMI -23,09% (12,04) und -10,36% (10,07) und für die Altersgruppe 6 bis <18 Jahre -27,06% (11,99), -12,83% (11,49) und -9,50% (6,44). Wie auch zuvor für BMI-z dargestellt waren berichteten Ergebnisse für den Endpunkt BMI für alle betrachteten Patienten- und Altersgruppen konsistent wobei das Ausmaß der berichteten Gewichtsreduktion bei Patienten mit PPL höher war als bei Patienten mit BBS.

Tabelle 4-60: Mittlere prozentuale Änderung des BMI (kg/m^2) zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre

		Altersgruppe 2 - <6 Jahre		**Altersgruppe 6 - <16 Jahre**		
Parameter	**Statistik**	**RM-493-033 PPL N=5**	**RM-493-033 BBS N=4**	**RM-493-012 POMC/PCSK 1 N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Baseline	n	5	4	6	3	16
	Mean (SD)	34,15 (7,35)	24,82 (2,90)	38,09 (9,13)	40,15 (3,74)	37,44 (9,44)
	Median	32,20	23,70	40,02	40,44	36,62
	min, max	25,99; 42,54	22,84; 29,04	26,60; 49,90	36,30; 43,70	24,40; 61,30
Mittlere prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	4	6	3	14
	Mean (SD)	-23,09 (12,04)	-10,36 (10,07)	.27,06 (11,99)	-12,83 (11,49)	-9,50 (6,44)
	Median	-23,24	-11,18	-26,53	-12,99	-9,99
	min; max	-37,64; -8,24	-21,62; 2,54	-40,40; -7,20	-24,20; -1,30	-25,40; 0,10
	95% CI	[-42,24; -3,94]	[-26,38; 5,67]	[-39,64; -14,48]	[-41,36; 15,70]	[13,22; -5,78]
	p-Wert	na	na	na	na	<0,0001

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy): Tabelle 22, Seite 45 (23)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden, n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; CI = Konfidenzintervall.
Die vorgelegte Analyse für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre berücksichtigte die Ergebnisse der Interimanalyse mit 9 Patienten mit PPL oder BBS welche zum Datenschnitt die Studie zur Studienwoche 52 erfolgreich beendet hatten (n=8) bzw. die Studie vorzeitig beendet hatten (n=1).

Für den ebenfalls berücksichtigten Endpunkt mittlere Änderung in Prozent der 95% Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline konsistente gleichgerichtete Studienergebnisse die in ihrem Ausmaß für die Altersgruppe 2 bis <6 Jahre geringfügig geringer waren als für die Altersgruppe 6 bis <18 Jahre. Für Patienten mit POMC/PCSK1, LEPR oder BBS betrug die mittlere prozentuale Änderung (SD) der 95% Perzentile -34,27% (8,50), -18,68% (7,29) und -14,46% (13,86) und für die Altersgruppe 6 bis <18 Jahre -42,11% (18,01), -25,49% (20,54) und -17,30% (7,67). Wie auch zuvor für BMI-z und BMI dargestellt waren berichteten Ergebnisse für den Endpunkt BMI für alle betrachteten Patienten- und Altersgruppen konsistent wobei das

Ausmaß der berichteten Gewichtsreduktion bei Patienten mit PPL höher war als bei Patienten mit BBS.

Tabelle 4-61: Mittlere Änderung in Prozent der 95% Perzentile des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre

		Altersgruppe 2 - <6 Jahre		**Altersgruppe 6 - <16 Jahre**		
Parameter	**Statistik**	**RM-493-033 PPL N=5**	**RM-493-033 BBS N=4**	**RM-493-012 POMC/PCSK 1 N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Baseline	n	5	4	6	3	16
	Mean (SD)	190,33 (40,49)	133,87 (14,08)	139,36 (23,61)	151,31 (22,00)	144,47 (35,81)
	Median	179,94	128,56	139,92	153,05	139,24
	min, max	145,48; 237,20	123,74; 154,64	112,20; 172,00	128,50; 172,40	94,90; 239,80
Mittlere prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	4	6	3	14
	Mean (SD)	-42,27 (19,42)	-15,76 (15,65)	-42,11 (18,01)	-25,49 (20,54)	-17,30 (7,67)
	Median	-43,57	-21,46	-43,81	-24,83	-19,45
	min; max	-63,30; -18,63	-26,75; 6,64	-63,10; -12,50	-46,30; -5,30	-28,70; -6,40
	95% CI	na	na	[-61,01; 23,21]	[76,51; 25,54]	[21,73; 12,87]
	p-Wert	na	na	na	na	0,0001

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy): Tabelle 24, Seite 47 (23)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden, n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; CI = Konfidenzintervall.
Die vorgelegte Analyse für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre berücksichtigte die Ergebnisse der Interimanalyse mit 9 Patienten mit PPL oder BBS welche zum Datenschnitt die Studie zur Studienwoche 52 erfolgreich beendet hatten (n=8) bzw. die Studie vorzeitig beendet hatten (n=1).

In ihrer Gesamtheit belegen die dargestellten Ergebnisse für die Endpunkte BMI-z, BMI und 95% Perzentile BMI konsistente und gleichgerichtete Ergebnisse für beide untersuchte Altersgruppen, die in ihrem Ausmaß für die Altersgruppe 2 bis <6 Jahre höher war als für die Altersgruppe 6 bis <18 Jahre. Die betraf die mittleren prozentualen Änderungen zur Studienwoche 52 versus Baseline für BMI-z und BMI nicht jedoch 95% Perzentile BMI. Die Ausprägung des klinischen Effektes auf den BMI und BMI-z war in beiden Altersgruppen deutlicher ausgeprägt bei Patienten mit POMC/PCSK1 als bei Patienten mit BBS. Für den Endpunkt Anzahl Patienten mit einer Änderung des BMI-z ≥ 0,2 resultierten vergleichbare Ergebnisse für die drei betrachteten Patientengruppen.

4.3.2.3.3.3 Morbidität: Endpunkt Änderung Hüftumfang

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Hüftumfang

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt Hüftumfang erfolgte zu folgenden Studienvisits bzw. Studienwoche (W): während der Screeningphase und Dosistitration: W -8 bis -1; bei Studieneinschluss W 0; während der Dosiseskalation W2, W4, W6; während der Behandlungsphase W8, W12, W16, W20, W28, W36, W44; zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei Studienabbruch. Die Datenerhebung erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Die Häufigkeit und Abfolge der Datenerhebung folgte den Messungen des Körpergewichtes und der Körpergröße. Der Hüftumfang wurde jeweils dreifach gemessen und der Durchschnitt für alle weiteren Berechnungen berücksichtigt. Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden als absolute und prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline dargestellt.

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-63: Verzerrungspotential von Endpunkt Hüftumfang

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene Tabelle 4-47 und somit auch für den Endpunkt Hüftumfang als hoch eingestuft Tabelle 4-63.

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

Für den explorativen Endpunkt mittlere Änderung des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline resultierte für die Gesamtpopulation eine absolute Änderung (SD) von -7,71 cm (8,60), -12,43 cm (7,85) für Patienten mit PPL und -2,03 cm (5,87) für Patienten mit BBS Tabelle 4-64. Dies entsprach einer mittleren prozentualen Änderung (SD) von - 9,50% (10,97) für die Gesamtpopulation, - 15,23% (9,85) für Patienten mit PPL und -2,63% (8,45) für Patienten mit BBS.

Eine ergänzend durchgeführte Analyse und Imputation von fehlenden Werten unter Berücksichtigung der LOCF-Methode bestätigte das vorgenannte Ergebnis und führte zu vergleichbaren Werten mit einer mittleren Änderung (SD) von -6,56 cm (9,11) für die Gesamtpopulation, -9,80 cm (9,99) für Patienten mit PPL und -2,03 (5,87) für Patienten mit BBS (CSR RM-493-003, Tabelle 14.2.7.2).

Die Studienergebnisse zum Endpunkt Hüftumfang waren konsistent mit den Ergebnissen für andere untersuchte gewichtsbezogene Endpunkte.

Tabelle 4-64: Mittlere Änderung (cm; %) des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline

Studienzeitpunkt	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	89,014 (14,3713)	66,213 (13,2926)	79,514 (17,7413)
Median	87,600	59,033	79,500
Min, max	74,00; 116,00	57,00; 88,23	57,00; 116,00
Änderung (cm) zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-12,433 (7,8450)	-2,033 (5,8667)	-7,706 (8,6045)
Median	-12,000	1,000	-7,500
Min, max	-23,93; -2,17	-9,23; 3,20	-23,93; 3,20
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-15,230 (9,8465)	-2,625 (8,4506)	-9,501 (10,9713)
Median	-14,947	1,754	-8,947
Min, max	-27,32; -2,37	-13,04; 4,62	-27,32; 4,62

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 16, Seite 64 (30); Tabelle 14.2.7.1 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluß; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

Vergleichende Darstellung zum Endpunkt Hüftumfang für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 und 6 bis ≤18 Jahre aus früheren Zulassungsstudien

In Übereinstimmung mit den Studienergebnissen für die Endpunkte BMI und BMI-z resultierten auch für den Endpunkt Hüftumfang gleichgerichtete und in ihrem Ausmaß vergleichbare Ergebnisse für die untersuchten Altersgruppen 2 - <6 Jahre und 6 - <18 Jahre (Tabelle 4-65. Für Patienten mit PPL oder BBS betrug die absolute Änderung (SD) des Hüftumfangs -13,86 cm (7,60) und -2,79 cm (6,49) und für Patienten mit POMC/PCSK1, LEPR oder BBS der Altersgruppe 6 bis <18 Jahre -16,92 cm (10,39), -4,67 cm (3,25) und -7,30 cm (8,90). Die gemessenen absoluten Änderungen entsprachen hierbei mittleren prozentualen Änderungen von -16,51% (9,18) und -3,72% (9,34) für die Altersgruppe 2 - <6 Jahre und -14,38% (8,66), -4,16% (2,79) und -6,90% (9,30). In ihrer Gesamtheit war die prozentuale Änderung für PPL größer in der Altersgruppe 2 - <6 Jahre und für BBS in der Altersgruppe 6 - <18 Jahre.

Tabelle 4-65: Mittlere Änderung (cm; %) des Hüftumfang zur Studienwoche 52 versus Baseline bei Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahre und 6 - < 18 Jahre

		Altersgruppe 2 - <6 Jahre		**Altersgruppe 6 – 18 Jahre**		
Parameter	**Statistik**	**RM-493-033 PPL N=5**	**RM-493-033 BBS N=4**	**RM-493-012 POMC N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Baseline	n	5	4	6	5	16
	Mean (SD)	91,52 (15,62)	68,52 (14,15)	112,67 (15,77)	110,00 (5,29)	107,50 (18,10)
	Median	87,60	64,17	116,50	112,00	104,20
	min, max	74,00; 116,00	57,50; 88,23	86,00; 128,00	104,00; 114,00	80,00; 156,00
Änderung (cm) zur Studien-woche 52 versus Baseline	n	4	4	6	3	14
	Mean (SD)	-13,86 (7,60)	-2,79 (6,49)	-16,92 (10,39)	-4,67 (3,25)	-7,30 (8,00)
	Median	-12,00	-2,57	-22,50	-4,50	-5,10
	min; max	-23,93; -7,50	-9,23; 3,20	-26,00; -1,50	-8,00; -1,50	-25,00; 8,00
	95% CI	na	na	[-27,81; -6,02]	[-12,75; 3,41]	[-12,40; -2,1]
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	4	6	3	14
	Mean (SD)	-16,51 (9,18)	-3,72 (9,34)	-14,38 (8,66)	-4,16 (2,79)	-6,90 (9,30)
	Median	-14,95	-3,23	-17,78	-4,02	-4,10
	min; max	-27,32; -8,82	-13,04; 4,62	-22,10; -1,70	-7,00; -1,40	-27,00; 10,00
	95% CI	na	na	[-23,46; -5,29]	[-11,09; 2,77]	[-12,30; -1,50]

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy): Tabelle 26, Seite 49 (23)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl in der Analyse berücksichtigte Patienten; SD = Standardabweichung; CI = Konfidenzintervall.
Die vorgelegte Analyse für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre berücksichtigte die Ergebnisse der Interimanalyse mit 9 Patienten mit PPL oder BBS welche zum Datenschnitt die Studie zur Studienwoche 52 erfolgreich beendet hatten (n=8) bzw. die Studie vorzeitig beendet hatten (n=1).

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Endpunkt Änderung Hunger

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt Hunger

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt Hunger und Hunger-assoziiertes Verhalten erfolgte mit dem Fragebogen "The Caregiver Reported Global Hunger Questions (CGIS)©". Die Datenerhebung erfolgte bei Studieneinschluss (Studientag 1), während der Behandlungsphase zu den Studienvists W8, W12, W16, W20, W28, W36, W44, zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch und in Übereinstimmung mit präspezifizierten SoA Aktivitäten. Die primäre Zielsetzung der Fragen #1 und #2 war es, das Ausmaß (#1) und Änderung (#2) zu bestimmen. Hierfür kamen die Frage #1 des Fragebogens bei Studieneinschluss und die Fragen #1 und #2 bei allen nachfolgen Studienvisits zur Anwendung. Die Beantwortung der Fragen erfolgte jeweils durch die Caregiver. Frage #1 CGIS (Caregiver Global Impression of Severity) mit Antwortmöglichkeiten: - Wie hungrig war ihr Kind in den vergangenen 7 Tagen? o Gar nicht hungrig o Etwas hungrig o Mäßig hungrig o Sehr hungrig Frage #2 CGIC (Caregiver Global Impression of Change) mit Antwortmöglichkeiten: - Wie hungrig war ihr Kind in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu vor Beginn der Studie ? o Viel weniger hungrig o Etwas weniger hungrig o Keine Veränderung des Hungerverhaltens o Etwas hungriger o Viel hungriger

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-67: Verzerrungspotential von Endpunkt Hunger

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den Endpunkt Hunger als hoch eingestuft (Tabelle 4-67)

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

Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt Hunger erfolgte zu den präspezifizierten Studienvisits und berücksichtigte das Ausmaß des Hungers während den letzten 7 Tagen (Frage #1) und Änderung gegenüber einem identischen Vergleichszeitraum vor Studienbeginn (Frage #2. Hierbei kamen zwei 4 bzw. 5-stufige Likert Skalen zur Anwendung, die vom Betreuer des betroffenen Patienten auszufüllen waren und von gar nicht hungrig/viel weniger hungrig bis sehr hungrig/viel hungriger reichten.

Für Frage #1 (Wie hungrig war ihr Kind in den vergangenen 7 Tagen?) berichteten zur Baseline 3/12 (25,0%) Patienten keinen Hunger, 5/12 (41,7%) Patienten moderaten Hunger und 4/12 (33,3%) Patienten extremen Hunger (Tabelle 4-68). Zur Studienwoche 52 berichtete kein Patient keinen Hunger, 7/11 (63,6%) Patienten etwas Hunger, 4/11 (36,4%) Patienten mäßigen Hunger und kein Patient extremen Hunger.

Für Frage #2 (Wie hungrig war ihr Kind in den letzten 7 Tagen im Vergleich zum gleichen Zeitraum vor Beginn der Studie) resultierte für 10 von 11 (90,9%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten eine Reduktion des Hungers (Tabelle 4-68). Hierbei berichteten 7 von 11 Patienten (63,6%) eine deutliche Reduktion des Hungers (much less hungry) und 3 von 11 Patienten (27,3%) eine moderate Reduktion des Hungers (somewhat less hungry). Für Patienten mit PPL berichteten 6 von 6 Patienten (100%) eine Reduktion des Hungers und für Patienten

mit BBS berichteten 4 von 5 Patienten (80%) eine Reduktion des Hungers und von Hunger-assoziiertem Verhalten.

Für Patientin 001-004 (BBS) resultierte als einzige Studienteilnehmerin zur Studienwoche 52 keine Reduktion des Hungers gegenüber der Ausgangssituation zur Baseline jedoch für jeden sonstigen Studienvisit vor Studienende zur Woche 52 (Listing 16.2.9.9). Ungeachtet dessen resultierte für Patientin 001-004 zum Studienende eine klinisch signifikante Reduktion des BMI (-21,6%) und des BMI-z Score (-3,08) bei Behandlung mit Setmelanotid in der niedrigsten Dosierung.

Tabelle 4-68: Mittlere Änderung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline (sekundärer Endpunkt)

Frage #1: Wie hungrig war ihr Kind in den vergangenen 7 Tagen ?)					
Antwort	Gar nicht hungrig	Etwas hungrig	Mäßig hungrig	Sehr hungrig	
PPL (n = 7) - Baseline - Studienwoche 52	 2 (28,6) 0	 0 4 (66,7)	 2 (28,6) 2 (33,3)	 3 (42,9) 0	
BBS (n = 5) - Baseline - Studienwoche 52	 1 (20,0) 0	 0 3 (60,0%)	 3 (60,0) 2 (40,0)	 1 (20,0) 0	
Gesamt (n = 12) - Baseline - Studienwoche 52	 3 (25,0) 0	 0 7 (63,6)	 5 (41,7) 4 (36,4)	 4 (33,3) 0	
Frage #2: Wie hungrig war ihr Kind in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu vor Beginn der Studie					
Antwort	Viel weniger hungrig	Etwas weniger hungrig	Keine Ver-änderung des Hungerverhaltens	Etwas hungriger	Viel hungriger
PPL (n = 7) - Studienwoche 52	 5 (88,3)	 1 (16,7)	 0	 0	 0
BBS (n = 5) - Studienwoche 52	 2 (40,0)	 2 (40,0)	 0	 0	 1 (20,0)
Gesamt (n = 12) - Studienwoche 52	 7 (63,6)	 3 (27,3)	 0	 0	 1 (9,1)

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 17, Seite 65 (30); Tabelle 14.2.12.1, Tabelle 14.2.12.2 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl in der Analyse berücksichtigte Patienten; SD = Standardabweichung; CI = Konfidenzintervall

<u>Ergänzende Darstellung zum Endpunkt Hunger für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis ≤18 Jahre aus früheren Zulassungsstudien</u>

In Zusammenhang mit dem europäischen Zulassungsverfahren für eine Zulassungserweiterung für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren wurden korrespondierende Ergebnisdarstellungen aus Zulassungsstudien für den Endpunkt Hunger für pädiatrische Patienten im Alter 12 bis < 18 Jahren vorgelegt. Diese ergänzenden Analysen sind nachfolgend in (Tabelle 4-69) dargestellt. Die hierfür berücksichtigten klinischen Zulassungsstudien für die Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre waren RM-493-012 (POMC/PCSK1), RM-493-015 (LEPR) und RM-493-023 (BBS) mit insgesamt 25 Patienten. Ein direkter Vergleich mit Daten zum Endpunkt Hunger aus Studie RM-493-033 ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen methodischen Vorgehensweisen und unterschiedlichen Fragebogeninstrumenten nicht möglich.

Tabelle 4-69: Mittlere Änderung des stärksten täglichen Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline für Patienten im Anwendungsgebiet im Alter von ≥ 12 bis <18 Jahre

		Altersgruppe 12 - <18 Jahre		
Maximaler Hunger während 24 Stunden		**RM-493-012 POMC/PCSK1 N=6**	**RM-493-015 LEPR N=3**	**RM-493-023 BBS N=16**
Studieneinschluss	n	4	3	4
	Mean (SD)	8,3 (0,57)	7,3 (0,63)	6,46 (2,38)
	Median	8,1	7,0	5,41
	min, max	8; 9	7; 8	5,0; 10,0
Mittlere Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	3	4
	Mean (SD)	-2,1 (2,34)	-1,9 (1,92)	-1,74 (1,46)
	Median	-1,6	-2,0	-1,69
	min; max	-5; 0	-4; 0	-3,6; 0
	95% CI	[-5,8; 1,6]	[-6,7; 2,8]	[-4,06; 0,59]
Mittlere prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline	n	4	3	4
	Mean (SD)	-24,3 (26,18)	-28,2 (28,04)	-32,57 (26,29)
	Median	-20,5	-28,6	-33,08
	min; max	-55; -1	-56; 0	-64,1; 0
	95% CI	[-65,9; 17,4]	[-97,9; 41,4]	[-74,39; 9,26]

Quelle: CTD 2.7.3 (Clinical Efficacy): Tabelle 25, Seite 48 (23)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluss; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

Für Patienten mit POMC/PCSK1, LEPR und BBS der Altersgruppe 12 bis <18 Jahre resultierte aus früheren Zulassungsstudien eine klinisch relevante Reduktion des stärksten täglichen Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline. Patienten mit POMC/PCSK1, LEPR und BBS berichteten mittlere (SD) Änderungen des stärksten Hungers von -2,1 (2,34), -1,9 (1,92) und -1,74 (1,46) Punkten des Daily Hunger Questionnaires was mittleren prozentualen (SD) Änderungen von -24,3% (26,18), -28,2 (28,04) und -32,57 (26,29) entsprach. Die Änderungen

des berichteten Hungers für die drei untersuchten Patientengruppen lagen oberhalb des definierten Schwellenwertes für aussagefähige personenbezogene Änderungen des Hungers von 14 % bis 32%.

Die vergleichende Betrachtung der beiden Altersgruppen für den Endpunkt Hunger bestätigte eine vergleichbare gleichgerichtete, klinisch relevante Reduktion des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline die unabhängig vom Alter der pädiatrischen Patienten war.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zarit Burden Interview (ZBI) zur Untersuchung der Belastung von betreuenden Personen (Caregiver Belastung)

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Endpunkt ZBI (Caregiver Belastung)

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt Cargiver Belastung (caregiver burden) erfolgte mit dem Zarit Burden Interview (ZBI). Die Datenerhebung erfolgte bei Studieneinschluss (Studientag 1), zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch. Der ZBI ist ein Fragebogeninstrument, welches die Belastung und Einschränkung von Betreuungspersonen in Zusammenhang mit der Betreuung von anderen Personen unabhängig von einer spezifischen Ursache untersucht. Berücksichtigt werden die sieben Dimensionen Beziehungsprobleme, emotionale Gesundheit, Soziales und Familienleben, Finanzen, Kontrollverlust über das eigene Leben. persönliche Belastung, Rollenverständnis. Der Fragebogen berücksichtigt 21 Einzelfragen und eine Frage zur Gesamteinschätzung der Belastung die anhand einer 5-stufigen Likert-Skala beantwortet werden und die von 0 = niemals/nicht bis 4 = immer reicht/extrem reichen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zur Studienwoche 52 versus Baseline. Der mögliche Gesamtscore beträgt 88 Punkte, eine Entlastung führt zu einer Reduktion des Score mit einer Risikoschwelle für Depression bei 24-28 Punkten. Die Beantwortung der Fragen erfolgte durch den Caregiver.

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-71: Verzerrungspotential von Endpunkt Caregiver Belastung

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den explorativen Endpunkt Caregiver Belastung als hoch eingestuft (Tabelle 4-71).

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

Tabelle 4-72: Mittlere Änderung des Zarit Gesamtscore zur Studienwoche 52 versus Baseline

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	31,571 (16,6619)	35,400 (10,1143)	33,167 (13,8750)
Median	31,000	33,000	32,900
Min, max	7,00; 62,00	22,00; 46,00	7,00; 62,00
Studienwoche 52, n	6	5	11
Mean (SD)	18,500 (13,111)	22,200 (4,7117)	20,182 (9,9279)
Median	15,500	24,000	21,000
Min, max	7,00; 43,00	14,00; 26,00	7,00; 43,00
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-13,167 (10,9348)	-13,200 (9,5760)	-13,182 (9,8267)
Median	-13,000	-17,000	-17,000
Min, max	-27,00; -0,00	-22,00; 2,00	-27,00; 2,00

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 18, Seite 66 (30); Tabelle 14.2.8 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluß; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

Für den Gesamtscore des ZBI resultierte für die Gesamtpopulation eine mittlere Reduktion (SD) von 33,167 (13,8750) auf 20,182 (9,9279), für PPL von 31,571 (16,6619) auf 18,500 (13,111) und für BBS von 35,400 (10,1143) auf 22,200 (4,7117). Der zur Studienwoche 52 erreichte mittlere ZBI-Gesamtscore lag für die drei dargestellten Patientengruppen zur Baseline deutlich oberhalb und zur Studienwoche 52 für alle Patientengruppen deutlich unterhalb des definierten Grenzrisikos für eine depressive Störung von 24-26 Punkten.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: WPAI Fragebogen zur Untersuchung von Arbeitsproduktivität und sonstigen Aktivitätseinschränkungen der betreuenden Person

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt WPAI (Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen)

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkung (Work Produktivity and Activity Impairment) erfolgte mit dem WPAI Fragebogen. Die Datenerhebung erfolgte bei Studieneinschluss (Studientag 1), während der Behandlungsphase zu den Studienvisits W8, W12, W16, W20, W28, W36, W44, zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch. Der WPAI Fragebogen ist ein Fragebogen zur Selbstauskunft und wurde von den betreuenden Personen der eingeschlossenen Patienten ausgefüllt wobei für die untersuchten Patientengruppen PPL und BBS angepasste Fragebögen zur Anwendung kamen. Der Fragebogen berücksichtigt 4 Domänen: Abwesenheit (Fehlzeiten bei der Arbeit), Anwesenheit (Produktivitätseinschränkung bei der Arbeit), Gesamtleistung (Kombination von Abwesenheit und Anwesenheit) und Nicht-Arbeitsbezogene Aktivitäten (Aktivitätsbeeinträchtigung). Die Datenerhebung erfolgte jeweils mit VAS von 0 bis 10 beantwortet werden, zur Auswertung wurden die gemessenen Werte als 0% bis 100% Beeinträchtigung ausgedrückt. Hierbei entsprachen niedrige Werte einer geringen Beeinträchtigung und hohe Werte einer starken Beeinträchtigung.

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-74: Verzerrungspotential von Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen (WPAI)

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den explorativen Endpunkt Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen als hoch eingestuft (Tabelle 4-74).

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

In ihrer Gesamtheit berichteten die 11 in der Analyse berücksichtigten Patienten eine deutliche Änderung des Scores (SD) für Arbeitsbezogene Fehlzeiten von -19,091 (37,2705) Punkten und von -30,00 (37,4166) Punkten und -6,000 (36,4692) Punkten für die Patientengruppen PPL und BBS (Tabelle 4-75). Hierbei entsprachen die berichteten negativen Scores einer Verbesserung. Für die anderen drei in Tabelle 4-75 dargestellten Domänen sind aufgrund der geringen Anzahl berücksichtigter Patienten keine aussagefähigen Studienergebnisse verfügbar.

Tabelle 4-75: Mittlere Änderung der Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen (WPAI) zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt)

Parameter	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	POMC, PCSK1 oder LEPR (N=7)	BBS (N=5)	
Änderung der beruflichen Aktivität aufgrund Problemstellung			
n	6	5	11
Mean (SD)	-30,000 (37,4166)	-6,000 (36,4692)	-19,091 (37,2705)
Median	-30,00	-10,000	-20,000
Min, max	-80,00; 20,00	-50,00; 50,00	-80,00, 50,00
Beeinträchtigung bei der Arbeit aufgrund Problemstellung			
n	2	2	4
Mean (SD)	-5,000 (7,0711)	0,000 (14,1421)	-2,500 (9,5743)
Median	-5,000	0,000	-5,000
Min, max	-10,00; 0,00	-10,00; 10,00	-10,00; 10,00
Beeinträchtigung bei der Arbeit aufgrund Problemstellung			
n	2	2	4
Mean (SD)	15,000 (35,3553)	5,833 (22,3917)	10,417 (24,7347)
Median	15,000	5,833	5,833
Min, max	-10,00; 40,00	-10,00; 21,67	-10,00; 40,00
Prozentsatz der wegen eines Problems versäumten Arbeitszeit			
n	2	2	4
Mean (SD)	20,000 (28,2843)	8,333 (11,7851)	14,167 (18,9297)
Median	20,000	8,333	8,333
Min, max	0,00; 40,00	0,00; 16,57	0,00; 40,00

Quelle: CSR RM-493-033; Kapitel 11.4.4.2, Seite 66 (30); Tabelle 14.2.9 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluß; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire zur Untersuchung der Lebensqualität der betreuenden Person

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire zur Untersuchung der Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den explorativen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte mit dem PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Global Health Questionnaire und dem PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire. Beide Instrumente sind Fragebögen zur Selbstauskunft der betreuenden Person des betroffenen Patienten. Die Datenerhebung erfolgte einheitlich bei Studieneinschluss (Studientag 1), während der Behandlungsphase zu den Studienvisits W8, W12, W16, W20, W28, W36, W44, zum Studienvisit bei Behandlungsende W52 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch. Der PROMIS Global Health Questionnaire ist ein kurzer multidimensionaler Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität und seiner Änderung für die betreuende Person bestehend aus zwei Teilen. Teil eins besteht aus 10 Fragen zur Untersuchung der physischen und mentalen Gesundheit mit 8 Fragen und der allgemeinen Gesundheit und sozialen Interaktion mit 2 Fragen. Die Beantwortung erfolgt jeweils mit einer 5-stufigen Likert-Skala wobei 1 negativ und 5 positiv belegt ist. Teil 2 des Fragebogens besteht aus einer 10-stufigen numerischen Skala zur Untersuchung von Schmerz wobei 0 keinem Schmerz und 10 maximal möglichem Schmerz entspricht. Zur Bewertung wird zunächst ein Score für die Dimensionen physische und psychische Gesundheit bestimmt wobei der Score von 0 (niedrigster Wert) oder 100 (höchster Wert) reicht. Für jede Dimension gilt, dass ein höherer Score einer besseren Lebensqualität und ein niedriger Score einer geringeren Lebensqualität entspricht. Ergänzend wurde für den Fragebogen ein T-Score kalkuliert um einen Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung zu ermöglichen (Mittelwert =50, Standardabweichung =10). Der PROMIS Global Health Parent Proxy ist ein Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität und seiner Änderung bei betroffenen Patienten. Der Fragebogen besteht aus 7 Fragen (items) welche für die betroffenen Patienten die allgemeine Gesundheit, die Lebensqualität, physische und psychische Gesundheit, Traurigkeit, Spaß im Spiel mit anderen Kindern und Wahrnehmung der Häufigkeit, mit der Eltern/Betreuer auf die Vorschläge der Kinder eingehen. Die Beantwortung der Fragen erfolgt mit einer 5-stufigen Likert-Skala wobei 5 positiv und 1 negativ belegt ist. Die Antworten auf die einzelnen Fragen können zu einem Gesamtscore zusammengeführt werden wobei ein hoher Gesamtscore einer besseren Lebensqualität entspricht als umgekehrt. Ergänzend wurde für den Fragebogen ein T-Score kalkuliert, um einen Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung zu ermöglichen (Mittelwert =50, Standardabweichung =10). Die Vorgehensweise zur Darstellung der Ergebnisse und Analyse der Daten war im Statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-77: Verzerrungspotential von Endpunkt PROMIS Global Health Questionnaire und PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den explorativen Endpunkt PROMIS Health Questionnaire und PROMIS Global Health Questionnaire als hoch eingestuft (Tabelle 4-77)

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

Für den Gesamtscore des PROMIS Global Health Parent Proxy zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des betroffenen Patienten resultierte für die Patientengruppen Gesamt und PPL eine mittlere Änderung (SD) des Gesamtscore von +3,09 (4,72) Punkte und +5,67 (4,50) Punkte (Tabelle 4-78). Die beobachtete Änderung entsprach einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Für Patienten mit BBS resultierte keine Änderung des Gesamtscore zur Studienwoche 52 versus Baseline.

Für den Gesamtscore des PROMIS Global Health Questionnaire zur Untersuchung der Caregiver resultierte für keine der berücksichtigten Patientengruppe eine wesentliche Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 4-79)

Tabelle 4-78: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens zur Studienwoche 52 versus Baseline

Parameter	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline			
n	7	5	12
Mean (SD)	22,714 (3,904)	24,000 (2,236)	23,250 (3,251)
Median	24,000	24,000	24,000
Min, max	16,00; 27,00	21,00; 27,00	16,00; 27,00
Studienwoche 52, n			
n	6	5	11
Mean (SD)	28,167 (1,169)	24,000 (2,828)	26,273 (2,936)
Median	28,000	25,000	27,000
Min, max	27,00; 30,00	19,000; 26,000	19,00; 30,00
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n			
n	6	5	11
Mean (SD)	5,667 (4,502)	0,000 (2,916)	3,091 (4,721)
Median	4,000	0,000	3,000
Min, max	1,00; 13,00	-4,000; 4,000	-4,000; 4,000

Quelle: CSR RM-493-033; Kapitel 11.4.4.4, Seite 66 (30); Tabelle 14.2.11 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluß; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

Tabelle 4-79: Mittlere Änderung des PROMIS Global Health Questionnaire zur Studienwoche 52 versus Baseline

Parameter	**Ursache Adipositas**		**Gesamt (N=12)**
	PPL (N=7)	**BBS (N=5)**	
Baseline			
n	7	5	12
Mean (SD)	0,921 (0,044)	0,974 (0,087)	0,943 (0,068)
Median	0,921	0,941	0,931
Min, max	0,86; 0,98	0,89; 1,10	0,86; 1,10
Studienwoche 52, n			
n	6	5	11
Mean (SD)	0,917 (0,055)	0,968 (0,085)	0,940 (0,072)
Median	0,905	0,932	0,920
Min, max	0,85; 1,00	0,91; 1,12	0,85; 1,12
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n			
n	6	5	11
Mean (SD)	-0,004 (0,0843)	-0,006 (0,105)	-0,005 (0,089)
Median	-0,010	0,029	0,000
Min, max	-0,10; 0,14	-0,18; 0,08	-0,18; 0,14

Quelle: CSR RM-493-033; Kapitel 11.4.4.3, Seite 66 (30); Tabelle 14.2.10 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; CI = Konfidenzintervall, N = Anzahl Patienten mit Studieneinschluß; m = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in der Analyse; SD = Standardabweichung; min = minimum; max = maximum

4.3.2.3.3.8 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
RM-493-033	Die Datenerhebung für den sekundären Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte während dem gesamten Verlauf der klinischen Studie beginnend mit dem Screening der Patienten (Studienwoche -8 bis -1) bis zum Abschluss der Studie (End of Study Visit) zur Studienwoche 56 oder Studienabbruch. Unerwünschte Ereignisse (AEs) wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) GCP konform erhoben und in den betreffenden Studienreports dokumentiert. Die Ereignisse wurden nach Auftreten bis zum Verschwinden oder bis zur sicheren Zuordnung als verursacht durch einen chronischen Krankheitszustand oder eine Begleiterkrankung, monitoriert. Als TEAE gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei Patienten der klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation oder einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation) bis 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation. TEAEs umfassen hierbei alle Ereignisse, die nicht bereits vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation präsent waren. Dokumentiert wurden - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und preferred term - Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Schweregrad Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die nach Studieneinschluss bis 30 Tage nach Behandlungsende auftraten wurden, unabhängig von einem Bezug zur Studienmedikation, auf von Rhythm zur Verfügung gestellten Formularen dokumentiert. Weitergehende Angaben zur Definition und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen sind in Abschnitt 4.2.5.2 verfügbar

Quelle: Rhythm

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

Tabelle 4-81: Verzerrungspotential von unerwünschten Ereignissen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
RM-493-033	nein	nein	ja	ja

Quelle: Rhythm

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns für die Zulassungsstudie RM-493-033 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene (Tabelle 4-47) und somit auch für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft. (Tabelle 4-81).

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

Tabelle 4-82: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Mindestens ein TEAEs	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Mindestens ein TEAE mit Bezug zur Studienmedikation	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Mindestens ein TEAE mit Studienabbruch	0	0	0
Mindestens ein TEAE mit Abbruch Studienmedikation	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE mit Bezug zur Studienmedikation	0	0	0
Unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge	0	0	0

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 22, Seite 74 (30); Tabelle 14.3.1 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = leptin receptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Unerwünschte Ereignisse - Zusammenfassung

Eine zusammenfassende Darstellung von unerwünschten Ereignissen (AEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) ist in (Tabelle 4-82) dargestellt. Alle in die Studie eingeschlossenen 12 Patienten berichteten unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation berichtet. Kein aufgetretenes unerwünschtes Ereignis führte zum Studienabbruch oder zum Tod. In ihrer Gesamtheit waren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen konsistent für betrachteten Patientengruppen und Anwendungsgebiete.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Häufige unerwünschte Ereignisse ≥2 für Patienten mit PPL (n=7), BBS (n=5) oder Gesamt (n=12) sind zusammenfassend in (Tabelle 4-83) dargestellt. Häufigste unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse und preferred term mit Auftreten bei ≥ 4 Patienten (33,3%) waren:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (100%), inklusive Nasopharyngitis (41,7%) und Infektion der oberen Atemwege (33,3%).
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (100%), inklusive Hyperpigmentierung der Haut (75,0%).
- Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (91,7%), inklusive Blutergüsse an der Injektionsstelle (33,3%), Pruritus (33,3%) und Pyrexie (33,3%).
- Gastrointestinale Erkrankungen (66,7%), inklusive Erbrechen (58,3%).
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (66,7%), inklusive Stürze (33,3%).
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (33,3%), inklusive melanozytischer Nävus (33,3%).

Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und preferred term

Ereignisse in ≥2 Patienten nach Systemorganklasse und Preferred Term	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Patienten mit mindestens einem TEAE	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Nasopharyngitis	2 (28,6%)	3 (60,0%)	5 (41,7%)
Infektion obere Atemwege	4 (57,1%)	0	4 (33,3%)
Covid 19	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Influenza	0	2 (40,0%)	2 (16,7%)
Otitis media	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Bakterielle Pharyngitis	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Candida Infektion der Haut	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Hyperpigmentierung der Haut	5 (71,4%)	4 (80,0%)	9 (75,0%)
Dermatitis	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (85,7%)	5 (100%)	11 (91,7%)
Bluterguss an Injektionsstelle	1 (14,3%)	3 (60,0%)	4 (33,3%)
Pruritus an der Injektionsstelle	1 (14,3%)	3 (60,0%)	4 (33,3%)
Pyrexie	2 (28,6%)	2 (40,0%)	4 (33,3%)
Verfärbung an der Injektionsstelle	2 (28,6%)	1 (20,0%)	3 (25,0%)
Fatigue	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Erythema an der Injektionsstelle	0	2 (40,0%)	2 (16,7%)
Gastrointestinale Erkrankungen	5 (71,4%)	3 (60,0)	8 (66,7%)
Erbrechen	4 (57,1%)	3 (60,0%)	7 (58,3%)
Abdominale Schmerzen	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Diarrhoe	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (85,7%)	2 (40,0%)	8 (66,7%)
Sturz	4 (57,1%)	0	4 (33,3%)
Hautabschürfung	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (57,1%)	2 (40,0%)	6 (50,0%)
Husten	1 (14,3%)	2 (40,0%)	3 (25,0%)
Rhinorrhoe	2 (28,6%)	0	2 (16,7%)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	3 (42,9%)	2 (40,0%)	5 (41,7%)
Störung des Appetit	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Gesteigertes Durstgefühl	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
Melanozytischer Nävus	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
Erkrankungen des Ohres und Labyrinth	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Ohrenschmerzen	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 23, Seite 75 (30); Tabelle 14.3.2.1 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = leptin receptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation

Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation für Patienten mit PPL (n=7), BBS (n=5) oder Gesamt (n=12) sind zusammenfassend in (Tabelle 4-84) dargestellt. Häufigste unerwünschten Ereignisse mit Auftreten bei ≥4 Patienten (33,3%) waren:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (83,3%), inklusive Hyperpigmentierung der Haut (75,0%).
- Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (66,7%), inklusive Blutergüsse an der Injektionsstelle (33,3%) und Pruritus (33,3%).
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (33,3%), inklusive melanozytischer Nävus (33,3%).

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Eine tabellarische Aufstellung von allen in der Zulassungsstudie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen entsprechend CTCAE Schweregraden ist in Tabelle 14.3.3 enthalten. Insgesamt wurden für alle 12 Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet wie bereits zuvor in Tabelle 4-82 dargestellt. Hierbei berichteten 7 (58,3%) Patienten milde (CTCAE Grade 1) und 5 (41,7%) Patienten moderat schwere (CTCAE Grade 2) unerwünschte Ereignisse. Patienten mit moderaten unerwünschten Ereignisse gehörten ausschließlich der PPL Patientengruppe an, für Patienten mit BBS wurden für keinen Patienten moderate unerwünschte Ereignisse berichtet. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse mit moderatem Schweregrad betrug 20 (100%) die ausschließlich bei Patienten mit PPL auftraten. Für 11 (55%) Ereignisse wurde ein Bezug zur Studienmedikation berichtet. Bei keinem in die Studie eingeschlossenen Patienten traten unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3, 4 oder 5 auf. Aufgrund des Fehlens von CTCAE Schweregraden ≥ 3 wird auf eine tabellarische Darstellung in Modul 4 verzichtet. Für eine detaillierte Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad, Systemorganklasse und preferred terms wird auf Abschnitt 12.2.2.2 und Tabelle 14.3.3 des klinischen Studienberichts verwiesen.

Häufigkeit unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-85 fasst die unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Setmelanotid nach Systemorgankassen und preferred terms zusammen entsprechend der

Häufigkeit ihres Auftretens in klinischen Studien (11). Häufigste unerwünschte Ereignisse waren demnach Hyperpigmentierungsstörungen (56%), Reaktionen an der Injektionsstelle (45%), Übelkeit (31%) und Kopfschmerzen (20%).

Eine Verdunkelung der Haut (Hyperpigmentierung) wurde bei 56 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Dies trat im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn auf, setzte sich für die Dauer der Behandlung fort und klang nach Absetzen der Behandlung ab. Diese Verdunkelung der Haut ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen und ist die Folge einer Stimulation des MC1-Rezeptors.

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 45 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (27 %), Jucken an der Injektionsstelle (21 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (13 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (13 %). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und schritten nicht fort oder führten nicht zum Abbruch der Therapie.

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 31 % bzw. 12 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Therapiebeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, waren leicht und führten nicht zum Absetzen der Therapie. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die Therapietreue im Hinblick auf die empfohlenen täglichen Injektionen.

Spontane Peniserektion und Erektion erhöht wurden bei 20 % bzw. < 8 % der mit Setmelanotid behandelten männlichen Patienten berichtet; keiner dieser Patienten meldete eine verlängerte Erektionsdauer (länger als 4 Stunden), die eine dringende medizinische Untersuchung erforderlich gemacht hätte (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann auf die Nervenstimulation des Melanocortin 4(MC4)-Rezeptors zurückzuführen sein.

In bisherigen Studien wurden keine Fälle von einem schnellen Abfallen der Setmelanotid-Konzentrationen beobachtet, das auf das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörper hinweisen würde. In klinischen Prüfungen (RM-493-012 und RM-493-015) wurden im Screening auf Antikörper gegen Setmelanotid 68 % (19 von 28) der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel positiv und 32 % negativ getestet. Bei den 68 % der Patienten, die im Screening ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid aufwiesen, war das Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid im Bestätigungstest unschlüssig.

Insgesamt 124 pädiatrische Patienten (n = 12 im Alter von 2 bis < 6 Jahren; n = 26 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 86 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den erwachsenen und pädiatrischen Populationen ähnlich.

Tabelle 4-84: Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation – Sicherheitspopulation

Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Patienten mit mindestens einem TEAE	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe	6 (85,7%)	4 (80,0%)	10 (83,3%)
Hyperpigmentierung der Haut	5 (71,4%)	4 (80,0%)	9 (75,0%)
Hypopigmentierung der Haut	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Nagelpigmentierung	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Sommersprossen	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (57,1%)	4 (80,0%)	8 (66,7%)
Bluterguss an Injektionsstelle	1 (14,3%)	3 (60,0%)	4 (33,3%)
Pruritus an der Injektionsstelle	1 (14,3%)	3 (60,0%)	4 (33,3%)
Verfärbung an der Injektionsstelle	2 (28,6%)	1 (20,0%)	3 (25,0%)
Erythema an der Injektionsstelle	0	2 (40,0%)	2 (16,7%)
Fatigue	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Induration an Injektionsstelle	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Ödem an Injektionsstelle	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Schmerzen an Injektionsstelle	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Urtikaria an Injektionsstelle	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Gastrointestinale Erkrankungen	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
Erbrechen	2 (28,6%)	1 (20,0%)	3 (25,0%)
Abdominale Schmerzen	1 (14,3%)	2 (20,0%)	2 (16,7%)
Diarrhoe	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Frequent bowel movements	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Gingivahyperpigmentation	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Übelkeit	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Pigmentierung der Lippen	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
Melanozytischer Nävus	3 (42,9%)	1 (20,0%)	4 (33,3%)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Gesteigertes Durstgefühl	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (16,7%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Spontane Peniserektion	1 (14,3%)	0	1 (8,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)
Husten	0	1 (20,0%)	1 (8,3%)

Quelle: CSR RM-493-033; Tabelle 24, Seite 77 (30); Tabelle 14.3.2.2 (31)
Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = leptin receptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse Setmelanotid aus Fachinformation

Systemorgankasse gemäß MedDRA	**Häufigkeit**		
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥1/100; < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1000; <1/100)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Haut-hyperpigmentierung	Pruritus, trockene Haut, Hyperhidrose, Hautverfärbung, Hautläsion, Alopezie	Ephelides, Erythem, Ausschlag Hautstriae, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Hautzyste, Dermatitis, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, Ausschlag papulös
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung, Asthenie, Schmerz	Brustkorbschmerz, Temperaturintoleranz, Pruritus an der Applikationsstelle, Schüttelfrost, Kältegefühl, Wärmegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, Abdominale Beschwerden	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben, Hypersalivation, Flatulenz, Gastroösophageale Refluxerkrankung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Hyperästhesie, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörung, Angst, Stimmungsänderung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spontane Peniserektion	Erektion erhöht, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Sexuelle Erregungsstörung der Frau, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, Genitale Hyperästhesie, Ejakulationsstörung, Libido vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit	Depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Alptraum
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Melanozytischer Nävus	Dysplastischer Nävus, Augennävus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität	Arthralgie, Muskuloskelettale Brust-schmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Gähnen, Husten, Rhinorrhoe
Augenerkrankungen			Sleraverfärbung, OkulärerIkterus
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Polydipsie		

Quelle: Rhythm; Fachinformation Setmelanotid Stand 26.07.2024 (20)

Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassend lässt sich zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse festhalten, dass alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens ein TEAE berichteten. Häufigste TEAEs (Auftreten in mehr als ≥25% Patienten) waren Hyperpigmentierung (75%), Übergeben (58,3%), Nasopharyngitis (41,7%) sowie Infektion der oberen Atemwege, Bluterguss der Injektionsstelle, Pruritus der Injektionsstelle, Fieber, Stürze und melanocytischer Nävus mit jeweils 33,3%. Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren mild oder moderat.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berichteten nach Einschätzung des Prüfarztes unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Häufigste TEAEs mit Bezug zur Studienmedikation (Auftreten in mehr als ≥25% Patienten) waren Hyperpigmentierung der Haut (75,0%), melancytischer Nävus, Bluterguss der Injektionsstelle und Pruritus der Injektionsstelle (jeweils 33,3%) sowie Farbänderung der Injektionsstelle und Übergeben mit jeweils 25,0%. Die berichteten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit unerwünschten Ereignissen aus früheren klinischen Studien mit Setmelanotid.

Das unerwünschte Ereignis Übergeben trat bei Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren mit einer höheren Inzidenz auf als bei Patienten ≥6 Jahren aus früheren klinischen Studien mit Setmelanotid. Ursache hierfür ist wahrscheinlich, dass Übergeben bei Kleinkindern grundsätzlich häufiger auftritt. Insgesamt trat Übergeben bei 7 Patienten (58,3%) mit insgesamt 14 unerwünschten Ereignissen auf, die mild oder moderat im Schweregrad waren und in keinem Fall zu einer Unterbrechung der Verabreichung der Studienmedikation oder Studienabbruch führten. 6 der 14 Ereignisse traten in einem Zeitfenster von 10 Tagen der Dosiseskalation oder Initiierung der Behandlung auf was konsistent ist mit dem Auftreten der TEAEs Übelkeit/Übergeben bei Patienten ≥ 6 Jahre aus früheren Studien mit Setmelanotid. 3 der aufgetretenen TEAEs mit Übergeben waren singuläre Ereignisse die im Zustand der Sättigung auftraten. Eine patientenindividuelle Darstellung der aufgetretenen TEAEs ist in den Abschnitten 16.2.5.3 und 16.2.7.1 des klinischen Studienberichtes enthalten.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In Übereinstimmung mit dem Zulassungsverfahren und der Darstellung der Ergebnisse im klinischen Studienbericht der Zulassungsstudie RM-493-033 wurden folgende Subgruppen bei der Ergebnisdarstellung in Modul 4 berücksichtigt:

- PPL = POMC, PCSK1 oder LEPR
- BBS

In die Zulassungsstudie RM-493-033 wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, davon 7 Patienten mit PPL und 5 Patienten mit BBS (30). Die Darstellung der Endpunkte und ihre Analyse erfolgte einheitlich für die Sicherheitspopulation die alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass die Durchführbarkeit und Aussagekraft von möglichen weiteren Subgruppenanalysen aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl (N=12) sehr eingeschränkt ist und nicht sinnvoll erscheint. Dies betrifft besonders die in der Modulvorlage vorgegebenen Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Krankheitsschwere, Krankheitsstadium sowie Zentrums- und Ländereffekte, die weder methodisch noch inhaltlich als sinnvoll erachtet wurden. Auch wird festgestellt, dass aus medizinischer Sicht keine Hinweise auf einem geschlechtsspezifischen Wirkmechanismus von Setmelanotid oder Unterschiede zwischen Altersgruppen vorliegen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Berücksichtigte Studien und Untersuchungen			
Studien-bezeichnung	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**	**Sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
RM-493-033	ja (30)	ja (25,26)	ja (34,36)	nein
Die Informationen zu den berücksichtigten Studien und Untersuchungen bilden den Status vom 7. Januar 2025 ab.				

Die in der Nutzenbewertung berücksichtigte Studie ist die Zulassungsstudie mit der Bezeichnung RM-493-033. Für die berücksichtigte Studie waren die klinischen Studienreports, Auszüge aus Studienregistern sowie ein Abstract und eine Vollpublikation verfügbar.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für Setmelanotid nicht erforderlich. Die nachfolgenden Ausführungen zur Aussagekraft der Unterlagen unterstützen die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Setmelanotid bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Das pharmazeutische Unternehmen weist darauf hin, dass die Prävalenz im Anwendungsgebiet sehr gering ist, wodurch die Durchführung von RCTs und allgemein die Möglichkeit zur Generierung von Evidenz stark eingeschränkt ist.

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden der Zulassungsstudie RM-493-033 entnommen. Die Studie war eine multizentrische, prospektive offene einarmige Studie mit einer Behandlungsphase mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer. Gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) handelte es sich bei der offenen Behandlungsphase um den Evidenzgrad IV “Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“.

Tabelle 4-17 stellt die Ergebnisse einer umfassenden systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zu klinischen Studien mit Setmelanotid bei Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel und BBS im Alter von 2 bis <6 Jahre vor. Diese Literaturrecherche war nicht auf einzelne Studientypen eingeschränkt und umfasste alle relevanten Indikationen. Mit Ausnahme der vom pharmazeutischen Unternehmen durchgeführten klinischen Studie wurden keine weiteren klinischen Studien identifiziert, die einen adjustierten indirekten Vergleich oder historischen Vergleich versus Setmelanotid unterstützen würden. Diese Feststellung galt auch bereits für Erwachsene und Kinder ≥ 6 Jahren aus früheren Recherchen, für die ebenfalls ausschließlich klinische Studien jeglichen Studientyps mit Setmelanotid identifiziert werden konnten. Die vorgelegte Evidenz entspricht somit der einzig verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet über alle Altersgruppen hinweg. Die vorgelegte Evidenz entspricht den Vorgaben des G-BA.

Studienqualität

Bei der im Dossier berücksichtigten Zulassungsstudie RM-493-033 handelt es sich um eine klinische Studie mit einer offenen einarmigen Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer. Entsprechend den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von

Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) wird für die offene, einarmige Behandlungsphase ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-E und Anhang 4-F im Detail dokumentiert. Die genaue Begründung der Wahl der vorgelegten Unterlagen ist in Abschnitt 4.3.2 beschrieben.

Für eine Bewertung der Studienqualität werden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

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

Betrachtet man die Zulassungsstudie mittels dieser Prüfkriterien, so wird deutlich, dass die offene einarmige Behandlungsphase die vorgenannten Kriterien erfüllt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

In der Zulassungsstudie RM-493-033 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid wurden die patientenrelevanten anthropometrischen Wirksamkeitsendpunkte BMI, BMI-z, Hüftumfang und Lebensqualität untersucht und dargestellt. Die berücksichtigten Endpunkte sind in der medizinischen Praxis und klinischen Forschung etablierte Parameter zur Untersuchung von Adipositas unterschiedlicher Genese und werden in gültigen Behandlungsleitlinien und Vorgaben der Zulassungsbehörden EMA und FDA als patientenrelevant eingestuft. Weiterhin hat der G-BA in Zusammenhang mit Beschlüssen zu früheren Nutzenbewertungen für Setmelanotid zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 6 Jahre mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel vom 1. Dezember 2022 und BBS von 2023 die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, BMI, BMI-z sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität als valide und patientenrelevant eingestuft.

Vergleichende Bewertung

In Verbindung mit früheren Beschlüssen des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid zur Behandlung von Patienten im Alter von ≥ 6 Jahre mit POMC/PCSK1 oder LEPR vom 1. Dezember 2022 und BBS von 2023 hat der G-BA jeweils Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ohne dies zu präzisieren. In Zusammenhang mit diesen Nutzenbewertungen konnten in den vorgelegten Literatur-, Studien- oder Leitlinienrecherchen weder für POMC/PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel oder BBS Studien mit medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapien mit oder ohne Zulassung im

jeweiligen Anwendungsgebiet identifiziert werden (Ausnahme Setmelanotid). Ebenso konnte keine zweckmäßige Therapie zur Behandlung oder Unterstützung der betroffenen Patienten identifiziert werden die den Anforderungen des G-BA aus der Modulvorlage genügen würde. Es erscheint daher plausibel, dass die vorgenannten Einschränkungen auch für die sehr keine Gruppe Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre gültig sind. Dies gilt in besonderer Weise da Empfehlungen in Behandlungsleitlinien nicht auf Kleinkinder abzielen und damit weder zweckmäßig noch patientenrelevant sind für Kleinkinder mit hoher Krankheitslast und ihren Eltern bzw. Betreuungspersonen. In diesen Kontext fügt sich auch die Tatsache ein, dass die Zulassungen von Medikamenten zur Behandlung von Adipositas wie in Anlage II der AM-RL benannt in keinem Fall Patienten im Alter < 6 Jahren umfassen. Das pharmazeutische Unternehmen ist daher der Überzeugung, dass Setmelanotid für alle zugelassenen Anwendungsgebiete und unabhängig vom Alter der betroffenen Patienten als therapeutischer Solist einzuordnen ist und dass dies in besonderer Weise für die sehr vulnerable Patientengruppe im Alter von 2 bis < 6 Jahren gilt. Da keine zugelassene oder zumindest zweckmäßige Behandlungsalternative identifiziert werden konnte, sind die Anforderungen an eine Vergleichstherapie wie in der Dossiervorlage für Modul 3 bestimmt, nicht erfüllt

Berücksichtigt man weiterhin Einschränkungen für pädiatrische klinische Studien, die sich aus der EG Kinderverordnung 1901/2006 ergeben, besteht aufgrund von fehlenden Vergleichstherapien mit Zulassung im Anwendungsgebiet grundsätzlich keine Möglichkeit für die Durchführung von Studien einer höheren Evidenzstufe. Vergleichende klinische Studien sind daher nicht sinnvoll durchführbar und somit weder ethisch zulässig noch im Interesse der betroffenen Patienten.

Zusammenfassend lässt sich vor dem Hintergrund der sehr geringen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet, fehlenden zugelassenen bzw. nicht-zugelassenen aber zweckmäßigen Behandlungen als Vergleichstherapie und der bisher sehr schlechten Evidenzlage in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre feststellen, dass die vorgelegte Evidenz der “bestmöglichen Evidenz“ und gleichzeitig der “höchstmöglichen Evidenz“ im Anwendungsgebiet entspricht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Setmelanotid (Imcivree™) ist das erste in klinischen Studien untersuchte, von der Europäischen Kommission zugelassene und in Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Behandlung von genetischer Adipositas und Hunger in Zusammenhang mit den sehr seltenen Indikationen POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas und BBS. Die Zulassung umfasst Erwachsene und Kinder ≥ 2 Jahre, die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre. Mit Setmelanotid steht den betroffenen Patienten ab 2022 bzw. 2023 erstmals eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie zur Verfügung die es erlaubt, die schwerwiegende Adipositas und den zugrundeliegenden Hunger effektiv und langandauernd zu behandeln. Mit der Zulassungserweiterung steht den behandelnden Ärzten mit Setmelanotid nun erstmals auch eine wirksame und sichere Behandlung für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahre zur Verfügung. In diesem Sinne ist Setmelanotid eine bedeutende medizinische Innovation, da die betroffenen Kleinkinder und ihre Eltern/Betreuer bisher lediglich allgemeine und unspezifische psychosoziale Unterstützung und Verhaltenstherapie erhalten konnten, deren Wirksamkeit und Sicherheit weder untersucht noch für die betrachtete Altersgruppe zweckmäßig sind.

Der Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Setmelanotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ergibt sich in erster Linie aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie RM-493-033 und dem dramatischen Behandlungseffekt für den patientenrelevanten Endpunkt BMI-z und BMI (Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Für den primären Endpunkt Anzahl Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline war das präspezifizierte Antwortkriterium mit ≥ - 0,2 bestimmt. Von den 12 in die Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten erreichten 10 Patienten das präspezifizierte Antwortkriterium (Tabelle 4-54) Bei Berücksichtigung von Patienten mit erfolgreichem Studienabschluss erreichten 10 von 11 das Antwortkriterium. Für Patienten mit

POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel (n=7) erreichten alle Patienten das Antwortkriterium, die absolute Änderung des BMI-z betrug -5,19 (Tabelle 4-56) was dem 26-fachen des präspezifizierten Minimum aus dem Zulassungsverfahren entsprach. Für Patienten mit BBS (n=5) bzw. Gesamt (n=12) betrug die absolute Änderung des BMI-z -1,33 bzw. -3,43 was dem 7-fachen bzw. dem 17-fachen des präspezifizierten Minimum entspracht. Unter Berücksichtigung des präspezifizierten Antwortkriteriums aus dem Zulassungsverfahren als minimale patientenrelevante Verbesserung von ≥ 0,2 stuft das pharmazeutische Unternehmen den tatsächlichen absoluten Behandlungseffekt zur Studienwoche 52 versus Baseline als eine dramatische und patientenrelevante Verbesserung ein. Diese Verbesserung ist Grundlage des beanspruchten beträchtlichen Zusatznutzens für Setmelanotid.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas und BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen, da die verfügbare Evidenz aus der weiteren wissenschaftlichen Literatur im Anwendungsgebiet keinen indirekten Vergleich und keinen historischen Vergleich erlaubt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Setmelanotid zur Behandlung von Patienten mit BBS durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind für Setmelanotid gemäß § 35a S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Im Fall von Setmelanotid erfolgt die Bewertung basierend auf der Zulassungsstudie RM-493-023.

Die vorgelegte Zulassungsstudie RM-493-023 war eine offene klinische Studie mit einer Studiendauer von 52 Wochen, für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Sicherheitspopulation herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

Es lagen Studiendaten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor. Hierzu gehören die Endpunkte BMI, BMI-z, Hüftumfang, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die von den Zulassungsbehörden akzeptiert wurden, in der Gesundheitsforschung etabliert sind und vom G-BA in Zusammenhang mit früheren Nutzenbewertung für Setmelanotid für Patienten mit POMC- (inkl. PCSK1-) oder LEPR-Mangel Adipositas bzw. akzeptiert wurden. Die vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind valide und unterstützen eine Bewertung der langandauernden Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid über einen Zeitraum von 52 Monaten.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzenliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament (EP). Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 22.01.2000.

2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of pro-opiomelanocortin deficiency. EMA/COMP/446373/2016. 05.09.2016.

3. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of Bardet Biedl Syndrome. EMADOC-628903358-1304. 18.12.2019.

4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of leptin receptor deficiency. EMA/756623/2018. 15.01.2019.

5. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. IMCIVREE (Setmelanotide). EMADOC-1700519818-687119. 16.07.2021.

6. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. IMCIVREE (setmelanotide). Treatment of Bardet-Biedl syndrome. EMADOC-1700519818-890574. 02.09.2022.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 03.08.2021.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 19.11.2024.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Informationsblatt. Verfahrenstechnische und methodische Anforderungen an die Bewertung einer Untersuchungs- u. Behandlungsmethode. Oktober 2013.

10. European Commission. Commission implementing decision of 16.7.2021 granting marketing authorization under Regulation (EC) No726/2004 of the European Parliament and of the Council for "IMCIVREE - setmelanotide", an orphan medicinal product for human use. C(2021) 5475 final. 16-07.2021.

11. European Commission (EC). Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision (2021)5475 (final) for “Imcivree-Setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. EU/1/21/1564 - EMEA/H/C/005089/II/0002/G. 02.09.2022.

12. European Commission (EC). UITVOERINGSBESLUIT VAN DE COMMISSIE van 26.7.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2021) 5475 (final) verleende vergunning voor het in de handel

brengen van het weesgeneesmiddel voor menselijk gebruik “Imcivree - setmelanotide”. C(2024) 5586 final. 26.07.2024.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-036. 29.04.2021.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang 2021-B-036 Setmelanotide. April 2021.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-244. Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Patientinnen und Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). 05.12.2022.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-244 Setmelanotid. November 2022.

17. Carem GmbH. Bibliographische Literaturrecherche und Studienregisterrecherchen zum Wirkstoff Setmelanotid in den Indikationen POMC – inkl. PCKS1- und LEPR-Mangel Adipositas und Bardet-Biedl-Syndrom. Version 1.0. 16.01.2025.

18. Evidera/PPD. Systematic literature review to support the G-BA submission of setmelanotide for the treatment of obesity due to LEPR or POMC/PCSK1 deficiency. Interim Report v. 2.0. 08.04.2022.

19. Evidera/PPD. Systematic literature review to support EU launch of IMCIVREE for the treatment of obesity due to Bardet-Biedl-Syndrome. Interim Report. Version 2.0. 07.04.2023.

20. Rhythm Pharmaceuticals. Fachinformation. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung. Stand. 26.07.2024.

21. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. IMCIVREE. Procedure No. EMEA/H/C/005089/0000. EMA/402097/2024. 27.06.2024.

22. Rhythm Pharmaceuticals. Common Technical Document (CTD) Setmelanotide - 2.5 Clinical Overview. 2023.

23. Rhythm Pharmaceuticals. Common Technical Document (CTD) Setmelanotide - 2.7.3 Summary of clinical efficacy. 2023.

24. Rhythm Pharmaceuticals. Common Technical Document (CTD) Setmelanotide - 2.7.4 Summary of clinical efficacy. 2023.

25. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Registerauszug (EudraCT 2021-004167-27). A phase 3 multi-center, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity. Stand 06.12.2024.

26. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Registerauszug (NCT04966741). Setmelanotide in pediatric participants with rare genetic diseases of obesity. Stand 27.11.2024.

27. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Study Protocol (SP) and amendments. A Phase 3 Multi-Center, One-Year, Open-Label study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 years of age with Rare Genetic Causes of Obesity. v1.0 (Original). 01.03.2021.

28. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Statistical Analysis Plan (SAP). Protocol Number RM-493-033 (22. Jun 2023). IND# 112595. V4.0. 21.08.2023.

29. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR). Synopsis. A Phase 3 Multicenter, 1-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients *a*ged 2 to <6 Years of Age with Rare Genetic Causes of Obesity. 04.03.2024.

30. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR) Final. A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity. 04.03.2024.

31. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR). Section 14 (Tables). 2024.

32. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR). Section 14 (Figures). 2024.

33. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR). Section 16.2 (Patient Data Listings). 2024.

34. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, et al. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(1):29-37.

35. Argente J. VC, Okorie U. et.al.,. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial - Supplement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(1).

36. Argente J. OU, Verge CF et.al. . Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients Aged 2 to <6 Years With Rare Melanocortin-4 Receptor Pathway Diseases of Obesity: Results From VENTURE, a Phase 3, Multicenter, 1-Year, Open-Label Trial. 02.05.2024.

37. Roth CL. Setmelanotide for the treatment of severe early-childhood genetic obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(1):3-4.

38. Stradoo. Early onset of obesity model. Technical report. 26.09.2023.

39. Wiedemann UCH. VDAE, Barber TM., et al.,. Early-onset of obesity-model: Impact of early-onset obesity on life expectanxy and on risks of comorbidities. GC3.082. Obes Facts. 2024;17:277.

40. Wiedemann UCH. VDAE, Barber TM., . Early-Onset of Obesity-Model: Impact of early weight reduction on life expectancy and on risks of comorbidities in a patient with severe, early-onset obesity. GC3.081. Obes Facts. 2024;17:277.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Stand 15.12.2024.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Verordnungsausschlüsse von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). Stand 13.12.2024.

43. Rhythm Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Setmelanotid (IMCIVREE). Modul 3A. POMC/PCSK1- oder LEPR Mangel Adipositas. 27.05.2022.

44. Rhythm Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Setmelanotid (IMCIVREE). Modul 4A – POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas. 27.05.2022.

45. Rhythm Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Setmelanotid (IMCIVREE). Modul 3A. Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). 15.05.2023.

46. Rhythm Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Setmelanotid (IMCIVREE). Modul 4A. Bardet-Biedl-Syndrom. 15.05.2023.

47. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-022. Registerauszug (NCT03651765). Long term extension trial of setmelanotide. Stand: 28.10.2024.

48. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-042. Registerauszug (NCT06596135). Open-label extension study of setmelanotide. Stand: 13.11.2024.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss. Setmelanotid - Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder PEPR-Mangel-Adipositas, >= 6 Jahre. 01.12.2022.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss. Setmelanotid - Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Biedl Syndrom, >= 6 Jahre. 02.11.2023.

51. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014. 2016.

52. Federal Drug Administration. Guidance for industry. Developing products for weight management. Draft Guidance. Februar 2007.

53. World Health Organization. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO technical report 894. 2000.

54. World Health Organization. Body Mass Index – BMI. 2022.

55. Deutsche Adipositas Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte (S-3-) Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 050-002. August 2019.

56. Robert Koch Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013.

57. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709-57.

58. Deutsche Adipositas Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. BMI4KIDS Rechner. 2022.

59. World Health Organization. BMI-for age (5-19 years) Interpretation of cut-offs. 2022.

60. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy weight, nutrition, and physical activity. Adult BMI calculator. 2022.

61. Kurth B-M und Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KIGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 2007;50:736-43.

62. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S et.al. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittsergebnisse aus KIGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring. 2018;3:16-23.

63. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et.al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013. 2013;56:786-94.

64. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et.al., . Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. . Monatszeitschrift Kinderheilkunde. 2001;149:807-18.

65. Birch L, Perry R, Hunt LP, Matson R, Chong A, Beynon R, et al. What change in body mass index is associated with improvement in percentage body fat in childhood obesity? A meta-regression. BMJ Open. 2019;9(8):e028231.

66. Ford AL, Hunt LP, Cooper A, Shield JP. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? Arch Dis Child. 2010;95(4):256-61.

67. Kirk S, Zeller M, Claytor R, Santangelo M, Khoury PR, Daniels SR. The relationship of health outcomes to improvement in BMI in children and adolescents. Obes Res. 2005;13(5):876-82.

68. Kolsgaard ML, Joner G, Brunborg C, Anderssen SA, Tonstad S, Andersen LF. Reduction in BMI z-score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study - a hospital/public health nurse combined treatment. BMC Pediatr. 2011;11:47.

69. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.

70. Mapi-Trust. CGI. Clinical Global Impressions scale - Improvement, Severity, Change and Efficacy (CGI-I, CGI-S, CGI-C and CGI-E). National Institute of National Health (NIH). 2024.

71. Gonzalez K, Eixarch T, Nunez L, Ariceta G. Quality of life and mental health status in caregivers of pediatric patients with nephropathic cystinosis. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):415.

72. Liu Z, Heffernan C, Tan J. Caregiver burden: A concept analysis. Int J Nurs Sci. 2020;7(4):438-45.

73. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. Gerontologist. 1980;20(6):649-55

74. Mapi-Trust. ZBI. Zarit Burden Interview. Basic description ZBI. 2024

75. Mapi-Trust. WPAI. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0 (WPAI:SHP). Basic description. 2023.

76. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-65.

77. Health Measures. PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement System). 2024

78. Health Measures. PROMIS. GLOBAL HEALTH SCORING MANUAL A brief guide to scoring the PROMIS® Global Health instruments. 2024.

79. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-012. Registerauszug (NCT02896192). Setmelanotide for the treatment of early-onset POMC deficiency obesity. Stand 01.09.2023.

80. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-015. Registerauszug (NCT03287960). Setmelanotide for the treatment of LEPR deficiency obesity. Stand 23.05.2023.

81. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-023. Registerauszug (NCT03746522). Setmelanotide (RM-493) a Melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl-Syndrome (BBS) und Alström Syndrome (AS) participants with moderate to severe obesity. Stand 01.12.2023.

82. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Interim Clinical Study Report (CSR). A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity. 11.10.2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	05.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'setmelanotide'/exp OR setmelanotide OR 'rm493'/exp OR 'rm 493' OR 'rm-493' OR 'imcivree'/exp OR imcivree	445
2	'pro opiomelanocortin'/exp OR 'proopiomelanocortin'/exp OR 'adrenocorticotropic hormone'/exp OR 'adrenocorticotropin'/exp OR 'beta endorphin'/exp OR 'melanocyte-stimulating hormone'/exp OR pomc OR 'leptin'/exp OR 'proprotein convertase 1'/exp OR pcsk1 OR 'pcsk 1' OR 'prohormone convertase 1 receptor' OR lepr OR 'bardet-biedl syndrome'/exp OR 'bardet biedl syndrome'/exp OR bbs OR 'alström syndrome' OR 'alstrom syndrome'/exp	188761
3	#1 AND #2	210
4	'conference abstract' AND [conference abstract]/lim	5290856
5	#3 NOT #4	123

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	05.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE	146
2	pro-opiomelanocortin OR proopiomelanocortin OR adrenocorticotropic hormone OR adrenocorticotropin OR beta endorphin OR melanocyte-stimulating hormone OR POMC OR leptin OR proprotein convertase 1 OR PCSK1 OR PCSK-1 OR prohormone convertase 1 receptor OR LEPR OR bardet-biedl syndrome OR bardet biedl syndrome OR BBS OR alström syndrome OR alstrom syndrome	144993
3	#1 AND #2	102

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE	51

Datenbankname	Cochrane Datebase of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Identisch zur in Anhang 4-A1 dargestellten bibliographischen Recherche

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	Field intervention: setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE
Treffer	**22**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE
Treffer	**11**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.12.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Field intervention: setmelanotide OR RM-493 OR IMCIVREE AND Field condition: pro-opiomelanocortin OR proopiomelanocortin OR adrenocorticotropic hormone OR adrenocorticotropin OR beta endorphin OR melanocyte-stimulating hormone OR POMC OR leptin OR proprotein convertase 1 OR PCSK1 OR PCSK-1 OR prohormone convertase 1 receptor OR LEPR OR bardet-biedl syndrome OR bardet biedl syndrome OR BBS OR alström syndrome OR alstrom syndrome
Treffer	**50 records of 19 trials**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	European Medicines Agency	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu	
Datum der Suche	29.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard and advanced search	
Suchstrategie		
#1	Setmelanotide	0
#2	IMCIVREE	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMICE)	
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off	
Datum der Suche	04.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard search	
Suchstrategie		
#1	Setmelanotid?	7
#2	IMCIVREE	0
#3	RM-493	5
#4	ohne Duplikate	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs (Orphanet)	
Internetadresse	https://www.orpha.net	
Datum der Suche	29.12.2024	
Eingabeoberfläche	Standard search	
	Directory of ongoing research projects, clinical trials, registries and biobanks →clinical trials (recruiting trials and terminated trials included, all countries)	
Suchstrategie	im Suchfeld “disease”	
#1	Bardet-Biedl syndrome (incl. BBS)	5
#2	Alström syndrome	3
#3	POMC --> Obesity due to pro-opiomelanocortin deficiency (incl. POMC deficiency)	7
#4	Obesity due to congenital leptin resistance	3
	im Suchfeld “clinical trial title”	
#5	PCSK1	3
#6	LEPR	5
#7	POMC	3
	im Suchfeld “substance”	
#7	Setmelanotide	9
#8	RM-493	10
#9	IMCIVREE	0
#10	ohne Duplikate	16

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Identisch zur in Anhang 4-B1 dargestellten Recherche in Studienregistern

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente aus der bibliographischen Literaturrecherche im Volltext gesichtet oder ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Aus der bibliographischen Recherche wurde eine Studie im Volltext gesichtet und eingeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT01749137	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients.	A5 - Alter
2.	NCT01867437	A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of RM-493 on Energy Expenditure in Obese Subjects.	A5 - Alter
3.	NCT02041195	A Staged, Phase 1b/Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety and Efficacy of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients Using a Once or Twice Daily Sub-Cutaneous Injection Formulation.	A5 - Alter
4.	NCT02311673	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Effects of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Obese Subjects With Prader-Willi Syndrome (PWS) on Safety, Weight Reduction, and Food-Related Behaviors.	A5 - Alter
5.	NCT02431442	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RM 493 Administered to Healthy Obese Non-diabetic Volunteers.	A5 - Alter
6.	NCT02507492	RM-493 Treatment Trial in Proopiomelanocortin (POMC) Deficient Patients.	A5 - Alter
7.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide	A5 - Alter

		(RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	
8.	NCT03013543	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A5 - Alter
9.	NCT03262610	Expanded-access for the Use of Setmelanotide in a Single Patient With Partial Lipodystrophy (LD) Associated With Leptin Deficiency and Multiple Autoimmune Diseases.	A5 - Alter
10.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A5 - Alter
11.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A6 – nicht vergleichend
12.	NCT03746522	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.	A5 - Alter
13.	NCT04348175	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Setmelanotide in Subjects With Varying Degrees of Renal Impairment.	A5 - Alter
14.	NCT04725240	A Phase 2, Open-Label 20-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Setmelanotide in Subjects With Hypothalamic Obesity.	A5 - Alter
15.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
16.	NCT04966741	A Phase 3 Multi-Center, 1-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 Years of Age With Rare Genetic Causes of Obesity.	A6 – nicht vergleichend
17.	NCT05046132	A Randomized, Double-Blind, 3-arm, Parallel Group, Placebo- and Positive-controlled Study to Investigate the Effects of Setmelanotide on QTc Interval in Healthy Subjects.	A5 - Alter
18.	NCT05093634	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: Multiple Independent Sub-studies of	A5 - Alter

		Setmelanotide in Patients With POMC/PCSK1, LEPR, NCOA1(SRC1), or SH2B1 Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	
19.	NCT05183802	An Expanded Access Protocol for Setmelanotide for Treatment of Bardet-Biedl Syndrome (BBS).	A5 - Alter
20.	NCT05194124	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A5 - Alter
21.	NCT05774756	A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients With Acquired Hypothalamic Obesity.	A4 – unpassende Indikation
22.	NCT06596135	Open-Label Extension Study of Setmelanotide in Patients With a Rare Genetic, Syndromic or Acquired Disease of the MC4R Pathway	A6 – nicht vergleichend
EU Clinical Trials Register			
23.	2022-004107-32	A Phase 2, Open-Label 20-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Setmelanotide in Subjects with Hypothalamic Obesity.	A5 - Alter
24.	2021-002873-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
25.	2021-002855-12	A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Trial.	A5 - Alter
26.	2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A6 – nicht vergleichend
27.	2021-004167-27	A Phase 3 Multi-Center, One-Year, Open-Label study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 years of age with Rare Genetic Causes of Obesity.	A5 - Alter
28.	2016-002320-83	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide	A5 - Alter

		(RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	
29.	2018-004058-11	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.	A5 - Alter
30.	2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
31.	2017-005006-35	Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway.	A5 - Alter
32.	2014-002392-28	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
33.	2017-002005-36	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A5 - Alter
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
34.	NCT06596135	Open-Label Extension Study of Setmelanotide in Patients With a Rare Genetic, Syndromic or Acquired Disease of the MC4R Pathway.	A6 – nicht vergleichend
35.	EUCTR2021-004597-65-NL	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A6 – nicht vergleichend
36.	EUCTR2021-002873-24-ES	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
37.	EUCTR2021-004167-27-NL	A Phase 3 Multi-Center, One-Year, Open-Label study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 years of age with Rare Genetic Causes of Obesity.	A5 - Alter

38.	EUCTR2021-002855-12-DE	A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Trial.	A5 - Alter
39.	EUCTR2021-002873-24-FR	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
40.	NCT05194124	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A5 - Alter
41.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
42.	NCT04966741	A Phase 3 Multi-Center, 1-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 Years of Age With Rare Genetic Causes of Obesity.	A6 – nicht vergleichend
43.	EUCTR2017-000387-14-FR	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
44.	NCT03746522	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.	A5 - Alter
45.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A6 – nicht vergleichend
46.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A5 - Alter
47.	EUCTR2017-002005-36-DE	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency	A5 - Alter

		Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	
48.	EUCTR2017-000387-14-GB	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
49.	NCT03013543	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A5 - Alter
50.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A5 - Alter
51.	EUCTR2016-002320-83-DE	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A5 - Alter
52.	EUCTR2014-002392-28-DE	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
Arzneimittel-Informationssystem (AMICE)			
53.	EUCTR2014-002392-28	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
54.	EUCTR2016-002320-83	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A5 - Alter
55.	EUCTR2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A5 - Alter
56.	EUCTR2017-002005-36	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A5 - Alter
57.	EUCTR2017-005006-35	Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects	A5 - Alter

		upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway.	
58.	EUCTR2021-002873-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
59.	EUCTR2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A6 – nicht vergleichend
The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs (Orphanet)			
60.	NCT04966741	A Phase 3 Multi-Center, 1-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 Years of Age With Rare Genetic Causes of Obesity.	A6 – nicht vergleichend
61.	NCT03746522	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.	A5 - Alter
62.	NCT05194124 EUCTR2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A5 - Alter
63.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A5 - Alter
64.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A5 - Alter
65.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter

66.	NCT05093634	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: Multiple Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients With POMC/PCSK1, LEPR, NCOA1(SRC1), or SH2B1 Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A5 - Alter
67.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A6 – nicht vergleichend
68.	NCT03013543 EUCTR2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A5 - Alter
69.	NCT05976139	Treatment of Macular Oedema in Patients With Hereditary Retinal Dystrophies by Applying the Micropulsed Subthreshold Laser.	A4 - Indikation
70.	NCT04615273 EUCTR2020-000929-42	foresiGHt: A multicenter, randomized, parallel-arm, placebo- controlled (double- blind) and active-controlled (open-label) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency	A4 - Indikation
71.	NCT02311673	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Effects of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Obese Subjects With Prader-Willi Syndrome (PWS) on Safety, Weight Reduction, and Food-Related Behaviors.	A5 - Alter
72.	NCT05601700	Studio LEPRE: Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado positivo ai recettori degli estrogeni e/o del progesterone. Studio clinico, randomizzato di fase III Letrozole for Estrogen/Progesterone Receptor Positive Low-grade Serous Epithelial Ovarian Cancer: a Randomized Phase III Trial (LEPRE Trial)	A4 - Indikation
73.	NCT06041841	A Phase 2, Single-arm, Open-label Study to Assess Efficacy and Safety of LB54640 in Patients With Obesity Due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency	A4 - Intervention
74.	NCT05088460	LEAP: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of the LEPR Agonist Antibody REGN4461 for the Treatment of Metabolic Abnormalities in Patients with Familial Partial Lipodystrophy	A4 - Indikation

75.	NCT04632511	RecSAMP: Metabotyping of Overweight and Obese Children Towards Early Detection of Insulin Resistance and Low-grade Inflammation by Means of a Rectal Sampler	A4 - Indikation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs identifiziert

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten Studien identifiziert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT01749137	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients.	A1 - Alter
2.	NCT01867437	A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of RM-493 on Energy Expenditure in Obese Subjects.	A1 - Alter
3.	NCT02041195	A Staged, Phase 1b/Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety and Efficacy of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients Using a Once or Twice Daily Sub-Cutaneous Injection Formulation.	A1 - Alter
4.	NCT02311673	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Effects of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Obese Subjects With Prader-Willi Syndrome (PWS) on Safety, Weight Reduction, and Food-Related Behaviors.	A1 - Alter
5.	NCT02431442	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and	A1 - Alter

		Pharmacodynamics of RM 493 Administered to Healthy Obese Non-diabetic Volunteers.	
6.	NCT02507492	RM-493 Treatment Trial in Proopiomelanocortin (POMC) Deficient Patients.	A1 - Alter
7.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A1 - Alter
8.	NCT03013543	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A1 - Alter
9.	NCT03262610	Expanded-access for the Use of Setmelanotide in a Single Patient With Partial Lipodystrophy (LD) Associated With Leptin Deficiency and Multiple Autoimmune Diseases.	A1 - Alter
10.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
11.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A1 - Alter
12.	NCT03746522	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.	A1 - Alter
13.	NCT04348175	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Setmelanotide in Subjects With Varying Degrees of Renal Impairment.	A1 - Alter
14.	NCT04725240	A Phase 2, Open-Label 20-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Setmelanotide in Subjects With Hypothalamic Obesity.	A1 - Alter
15.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
16.	NCT05046132	A Randomized, Double-Blind, 3-arm, Parallel Group, Placebo- and Positive-controlled Study to Investigate the	A1 - Alter

		Effects of Setmelanotide on QTc Interval in Healthy Subjects.	
17.	NCT05093634	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: Multiple Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients With POMC/PCSK1, LEPR, NCOA1(SRC1), or SH2B1 Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
18.	NCT05183802	An Expanded Access Protocol for Setmelanotide for Treatment of Bardet-Biedl Syndrome (BBS).	A1 - Alter
19.	NCT05194124	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
20.	NCT05774756	A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients With Acquired Hypothalamic Obesity.	A1 – unpassende Indikation
EU Clinical Trials Register			
21.	2022-004107-32	A Phase 2, Open-Label 20-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Setmelanotide in Subjects with Hypothalamic Obesity.	A1 - Alter
22.	2021-002873-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
23.	2021-002855-12	A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Trial.	A1 - Alter
24.	2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
25.	2016-002320-83	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-	A1 - Alter

		Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	
26.	2018-004058-11	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.	A1 - Alter
27.	2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
28.	2017-005006-35	Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway.	A1 - Alter
29.	2014-002392-28	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
30.	2017-002005-36	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
31.	EUCTR2021-004597-65-NL	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
32.	EUCTR2021-002873-24-ES	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
33.	EUCTR2021-002855-12-DE	A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Trial.	A1 - Alter
34.	EUCTR2021-002873-24-FR	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter

35.	NCT05194124	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
36.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
37.	EUCTR2017-000387-14-FR	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
38.	NCT03746522	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.	A1 - Alter
39.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A1 - Alter
40.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
41.	EUCTR2017-002005-36-DE	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
42.	EUCTR2017-000387-14-GB	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
43.	NCT03013543	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A1 - Alter
44.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A1 - Alter

45.	EUCTR2016-002320-83-DE	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A1 - Alter
46.	EUCTR2014-002392-28-DE	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
Arzneimittel-Informationssystem (AMICE)			
47.	EUCTR2014-002392-28	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
48.	EUCTR2016-002320-83	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A1 - Alter
49.	EUCTR2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity.	A1 - Alter
50.	EUCTR2017-002005-36	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
51.	EUCTR2017-005006-35	Long Term Extension Trial of setmelanotide (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotide for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway.	A1 - Alter
52.	EUCTR2021-002873-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: 5 Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, and PCSK1 N221D Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
53.	EUCTR2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) with a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs (Orphanet)			

54.	NCT03746522	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.	A1 - Alter
55.	NCT05194124 EUCTR2021-004597-65	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Two Formulations of Setmelanotide (Daily and Weekly) With a Crossover to Open-Label Once Weekly Setmelanotide in Patients With Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway Who Are Currently on a Stable Dose of the Once Daily Formulation.	A1 - Alter
56.	NCT03287960	An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation.	A1 - Alter
57.	NCT02896192	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation.	A1 - Alter
58.	NCT04963231	A 2-Stage (Open-Label Followed by Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Stage), Phase 2 Trial of Setmelanotide in Patients With Specific Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
59.	NCT05093634	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: Multiple Independent Sub-studies of Setmelanotide in Patients With POMC/PCSK1, LEPR, NCOA1(SRC1), or SH2B1 Gene Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway.	A1 - Alter
60.	NCT03651765	Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway.	A1 - Alter
61.	NCT03013543 EUCTR2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients With Rare Genetic Disorders of Obesity.	A1 - Alter
62.	NCT05976139	Treatment of Macular Oedema in Patients With Hereditary Retinal Dystrophies by Applying the Micropulsed Subthreshold Laser.	A1 - Indikation
63.	NCT04615273	foresiGHt: A multicenter, randomized, parallel-arm, placebo- controlled (double- blind) and active-controlled	A1 - Indikation

	EUCTR2020-000929-42	(open-label) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly lonapegsomatropin with placebo and a daily somatropin product in adults with growth hormone deficiency	
64.	NCT02311673	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Effects of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Obese Subjects With Prader-Willi Syndrome (PWS) on Safety, Weight Reduction, and Food-Related Behaviors.	A1 - Alter
65.	NCT05601700	Studio LEPRE: Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado positivo ai recettori degli estrogeni e/o del progesterone. Studio clinico, randomizzato di fase III Letrozole for Estrogen/Progesterone Receptor Positive Low-grade Serous Epithelial Ovarian Cancer: a Randomized Phase III Trial (LEPRE Trial)	A1 - Indikation
66.	NCT06041841	A Phase 2, Single-arm, Open-label Study to Assess Efficacy and Safety of LB54640 in Patients With Obesity Due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency	A2 - Intervention
67.	NCT05088460	LEAP: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of the LEPR Agonist Antibody REGN4461 for the Treatment of Metabolic Abnormalities in Patients with Familial Partial Lipodystrophy	A2 - Intervention
68.	NCT04632511	RecSAMP: Metabotyping of Overweight and Obese Children Towards Early Detection of Insulin Resistance and Low-grade Inflammation by Means of a Rectal Sampler	A1 - Indikation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs in das vorliegende Dossier eingeschlossen. Trotzdem wird im Folgenden die Methodik der eingeschlossenen einarmigen Studien dargestellt. Die Extraktion der entsprechenden eingeschlossenen Studien in den nachfolgenden Tabellen zu Anhang 4-E erfolgte nach TREND 2004. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide nur einarmige Studien vorliegen.

Tabelle 4-88: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RM-493-033 (NCT02896192)

A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity (27,29,30).

nach Trend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund / Rationale • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltens-interventionen	<u>Rationale</u> Für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahre mit schwerer Adipositas aufgrund seltenen genetischen Ursachen stehen keine zweckmäßigen Therapieoptionen zur Verfügung, die eine kausale und wirksame Therapie dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung erlauben. Dies betrifft in gleicher Weise Patienten mit biallelischen Mutationen des POMC- oder des PCSK1 Genes mit vollständigen Funktionsverlust, Patienten mit LEPR-Mangel Adipositas und Patienten mit Bardet-Biedl Syndrom. <u>Hintergrund:</u> Zentral an der Kontrolle von Hunger, Nahrungsaufnahme, Kontrolle des Energiestoffwechsels und Adipositas beteiligt ist der Melanocortin 4-Rezeptor Stoffwechselweg (MC4R). Eine Fehlregulierung des Melanocortin Signalweges führt zu einem starken und dauerhaften Hungergefühl und in Folge davon zu schwerer Adipositas. Kausale Ursache der Störung des MC4R Signalwegs ist bei den betroffenen Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas ein bereits im frühen Säuglingsalter wirksam werdender Verlust funktionaler Varianten des POMC-Genes, des PCSK1-Genes und/oder des LEPR Genes mit ausgeprägtem Hunger und Adipositas als unmittelbare, dauerhafte und schwerwiegende Folge. BBS ist eine seltene autosomale rezessive pleiotrope und genetisch heterogene Erkrankung, die auf eine Störung der Zilienfunktion zurückzuführen ist und mit Hyperphagie, frühzeitiger Adipositas und einer Vielzahl von weiteren klinischen Ausprägungen assoziiert ist. Für weitere Ausführungen zu den Erkrankungen und den molekularen und genetischen Krankheitsursachen wird auf die entsprechenden Kapitel in Modul 3 verwiesen. <u>Studie</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ziel der Zulassungsstudie RM-493-033 war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Imcivree® mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid bei Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1 - Mangel Adipositas, LEPR-Mangel Adipositas und Bardet-Biedl Syndrome zu untersuchen.
Methoden		
3	Patienten • Eignungskriterien für Patienten, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	RM-493-033 war eine internationale, multizentrische Zulassungsstudie, die in 6 Studienzentren in Australien, Großbritannien, Spanien und USA durchgeführt wurde. **Einschlusskriterium** – Adipositas aufgrund: o POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, mit molekular-genetischer Bestätigung eines Nachweises biallelischer Varianten mit Einordnung als krankheitsauslösend, wahrscheinlich krankheitsauslösend oder Varianten mit unklarer Bedeutung (VUS) entsprechend den ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) Kriterien. o BBS definiert als Diagnosekriterien von Beales (1999). Genetische Bestätigung einer BBS Diagnose definiert als eine homozygote oder compound heterozygote Mutation in BBS Genen mit Funktionsverlust. - Alter 2 bis <6 Jahre zum Zeitpunkt einer Einwilligung zur Studienteilnahme (Einwilligungserklärung). - Adipositas, definiert als • ein Body-Mass-Index (BMI) ≥97-zigste Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht • Körpergewicht von mindestens 15kg - Hyperphagie (Symptome oder Verhalten) zu einem beliebigen Zeitpunkt im Leben des Patienten, dokumentiert durch den Prüfarzt. - Eltern oder Vormund des Patienten waren in der Lage mit dem Prüfarzt zu kommunizieren, waren compliant mit den Studienanforderungen inklusive QD Injektion der Studienmedikation und sonstige Studienspezifischen Prozeduren und verstanden und unterschrieben die Einverständniserklärung zur Teilnahme in die Studie. **Ausschlusskriterien** – Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) > 9,0% bei Screening. – Krankheitsvorgeschichte mit Lebererkrankungen anderer Genese als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) oder nicht-alkoholische Steatohepatitis – Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min(1,73 m^2 – Eigene Vorgeschichte oder Vorgeschichte im engen Verwandtenkreis (Eltern, Geschwister) von Melanom oder okulokutaner Albinismus der Eltern. – Erhebliche dermatologische Befunde mit Bezug zu Melanom, Melanom-Vorstufen verursachte Hautläsionen mit Ausnahme von nicht-invasiven basalen oder squamous Zellläsionen) als Ergebnis ein umfassenden Untersuchung der Haut durch den Prüfarzt zum Screening-Studienvisit.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Keine Eignung zur Studienteilnahme, nach Auffassung des Prüfarztes. – Vorhergehende Teilnahme an klinischen Studien mit dem Wirkstoff Setmelanotid oder frühere Behandlung mit Setmelanotid. – Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen der Studienmedikation. – Unzureichende Leberfunktion, nachgewiesen als gesteigerte Aspartat Aminotransferase (AST) und Alanin Aminotransferase (ALT) >5x dem oberen Limit des Normbereiches (ULN). – Jeder beliebige unkontrollierte endokrine, metabolische oder medizinische Krankheitszustand mit Auswirkung auf das Körpergewicht und Möglichkeit einer Einflussnahme auf die Einordnung der Studienergebnisse. .
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?	Studiendauer Einschluss erster Patient: 08. März 2022 Letzter Studienmesswert: 18. September 2023 Datum finaler Studienbericht: 04. März 2024 Alle in die einarmige Studie eingeschlossen pädiatrischen Patienten erhielten Setmelanotid QD verabreicht. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der Untersuchung von pädiatrischen Patienten und dem Fehlen von wirksamen Behandlungen wurde die Studie als einarmige Studie ohne Placebo- oder aktiv kontrollierten Vergleichsarm durchgeführt. <u>Rational für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u> Das offene Studiendesign wird von vorhergehenden klinischen Studien mit Setmelanotid unterstützt welche bestätigten, dass Setmelanotid eine schnelle, dauerhafte, signifikante und klinisch relevante Reduktion des Körpergewichtes in Verbindung mit einer Reduktion des Hungers bei Patienten ≥6 Jahre mit Adipositas aufgrund von PPL, auslöst. Die Startdosis für Setmelanotid betrug 0,5mg/Tag mit einem Anstieg der Dosis von 0,5mg alle zwei Wochen bis die maximal verabreichte Dosis von 2,0mg QD erreicht war. Die maximale Dosis je Patient erfolgte entsprechend dem Körpergewicht der Studienteilnehmer: - Körpergewicht < 20kg: 0,5 mg QD - Körpergewicht ≥ 20kg - < 30kg: 1,0 mg QD - Körpergewicht ≥ 30kg - < 40kg: 1,5 mg QD - Körpergewicht ≥ 40kg: 2,0 mg QD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)	Die Festlegung der maximalen Dosis von Setmelanotid erfolgte unter Berücksichtigung eines Gewichtsbereichs für Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren mit dem Ziel einer Exposition der Studienmedikation, welche erwachsenen Patienten entsprach denen 2 bis 3 mg Setmelanotid verordnet wurde. Dosisanpassungen erfolgten entsprechend der Einschätzung des behandelnden Prüfarztes unter Berücksichtigung eines Minimums von 0,25mg und einem Maximum entsprechend dem Körpergewicht des Patienten. Diese Dosisanpassungen wurden als für pädiatrische Patienten geeignet eingestuft, mit einem normalen Wachstum und Änderung des Körpergewichts. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte QD (täglich) zu Hause und wurde von den Eltern oder Vormund vorgenommen. Die in der Zulassungsstudie patientenindividuell verabreichte Dosierung war in Übereinstimmung mit der zugelassenen Dosierung für die Patienten im Anwendungsgebiet.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel:</u> Untersuchung der Wirkung von Setmelanotid auf Gewichts-bezogene Parameter bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren mit Adipositas aufgrund: - biallelischen Mutationen der POMC, PCSK1 oder LEPR Gene - BBS <u>Sekundäres Studienziel:</u> Untersuchung der Wirkung von Setmelanotid auf weitere Gewichts-bezogene Parameter, Sicherheit und Verträglichkeit bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit Adipositas aufgrund: - biallelischen Mutationen der POMC, PCSK1 oder LEPR Gene - BBS <u>Explorative Studienziele</u> Untersuchung der Wirkung von Setmelanotid bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit Adipositas aufgrund (1) biallelischen Mutationen der POMC, PCSK1 oder LEPR Gene oder (2) BBS für die Endpunkte: - Pharmakokinetik - Metabolische Parameter - Hüftumfanng - Hunger - Lebensqualität und Bürde für Eltern und Vormund

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	<u>Endpunkte und ihre Ausprägung zur Untersuchung des primäres Studienzieles:</u> - Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z-Score um ≥ 0,2 zur Studienwoche 52 versus Baseline. - Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline. <u>Endpunkte und ihre Ausprägung zur Untersuchung der sekundären Studienziele:</u> - Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline für folgende Endpunkte: • Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score je Alter und Geschlecht. • Mittlere prozentuale Änderung der Patienten mit Erreichen der 95-zigsten Perzentile je Alter und Geschlecht. • Mittlere Änderung der Vitalzeichen und Laboruntersuchungen. • Mittlere Änderung des Knochenalters. • Mittlere Änderung des ASQ®-3 - Frequenz und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. <u>Endpunkte und ihre Ausprägung zur Untersuchung der explorativen Studienziele:</u> - Untersuchung pharmakokinetischer Parameter von Setmelanotid. - Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline für folgende Endpunkte: • Metabolische Parameter (Nüchtern-Lipidprofil, Nüchtern-Glukose und HbA1c) • Hüftumfang • Hunger, untersucht mit dem “The Caregiver Reported Global Hunger Questions®“ • Bezugspersonen-Bürde, untersucht mit dem “Zarit Burden Interview Instrument“ • Bezugspersonen Arbeitsproduktivität, untersucht mit dem WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) • Lebensqualität, untersucht mit dem “PROMIS Global Health – Parent Proxy and Caregiver Instrument“.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<u>Stichprobengröße</u> - Patienten mit Screening für Studieneinschluss: N = 13 - Patienten mit Studieneinschluss: N = 12 • POMC, PCSK1 oder LEPR: n = 7 (58,3%) • BBS n = 5 (41,7%) Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Analyse der Sicherheitspopulation berücksichtigt die bestimmt ist als alle Patienten mit mindestens einer Verabreichung von Setmelanotid.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analyse von allen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten erfolgte für die Sicherheitspopulation. Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte ohne formale Berücksichtigung statistischer Interferenz. Weiterhin war die Fallzahl nicht bestimmt durch eine statistische Power Kalkulation sondern resultierte aus klinischen und praktischen Überlegungen. Bei Berücksichtigung der extremen Seltenheit der Patientenpopulation war geplant 10 – 15 pädiatrische Patienten in die Studie einzuschließen. Diese sollten 5 oder mehr Patienten mit biallelischen Mutationen von POMC, PCSK1 oder LEPR Genen und 5 oder mehr Patienten mit BBS umfassen.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<u>Zuweisungsmethode:</u> Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten in einer initialen Screening Behandlungsphase von 1 bis 8 Wochen Dauer Setmelanotid zur Bestimmung der patienten-individuell optimalen Dosierung. Die Behandlung mit Setmelanotid während der anschließenden 52-wöchigen Behandlungsphase erfolgte für alle in die Studien eingeschlossenen Patienten mit der zuvor bestimmten optimalen Dosis Setmelanotid. Der Patienteneinschluss und Dosierung Setmelanotid erfolgte unter ergänzender Berücksichtigung des Körpergewichtes der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der Einwilligung in die klinische Studie.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?	Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Die Patienten und die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient. Es wurden keine weiteren Analyseeinheiten berücksichtigt.
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten	Details des statistischen Analyse wurden in einem statischen Analyseplan (SAP) im Detail beschrieben. Bei Berücksichtigung der extremen Seltenheit der Patientenpopulation war geplant 10 – 15 pädiatrische Patienten in die Studie einzuschließen. Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte ohne formale statistische Power Kalkulation sondern war bestimmt durch klinische und praktische Überlegungen in Zusammenhang mit der extremen Seltenheit der Patienten-Zielgruppe. Die Co-Primären Endpunkte waren der Anteil Patienten mit Erreichen der “Responder-Kriterien“, definiert als Reduktion des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline um ≥ 0,2 und mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline. Der BMI-z Score ist eine statistische Messgröße zur Untersuchung des BMI in Bezug auf Alter und Geschlecht. Zur Bestimmung des jeweiligen BMI-z wird der patientenindividuell bestimmte BMI berücksichtigt und mit dem durchschnittlichen BMI der Referenzpopulation für das gleiche Alter und Geschlecht herangezogen.

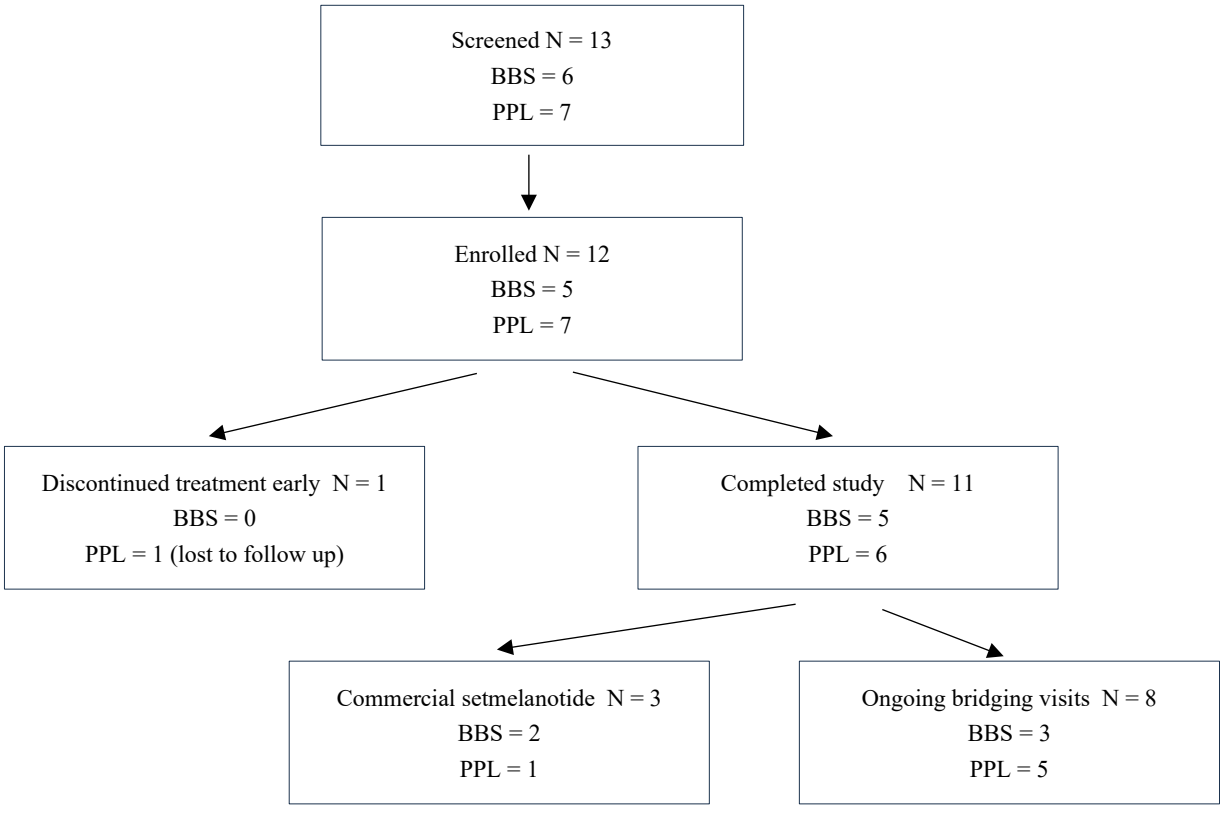
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	Für die Bestimmung des BMI und BMI-z wurde die WHO Referenzpopulation und für die Bestimmung der BMI 95-zigsten Perzentile wurde die CDC Referenzpopulation berücksichtigt. Zu jedem Studienvisit wurde eine Indikator-Variable um Patienten mit einer Reduktion des BMI-z Score und ≥ 0,2 zu ermitteln und Analyse des Anteils Patienten, welche die Responder-Kriterien erfüllten. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für jeden Studienvisit unter Berücksichtigung des Anteils Patienten mit erfüllten Antwortkriterien mit 2-seitigem 95% Konfidenzintervall (CI), berechnet mit der Clopper-Pearson Methode. Die Analyse der mittleren prozentualen Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline und prozentuale Änderung des BMI über die Zeit erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Sekundäre und explorative Endpunkte wurden grundsätzlich mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.

12	Patientenfluss
	• Durchlauf der Patienten durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)
	• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden
	• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden
	• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten
		In die klinische Studie wurden 12 Patienten eingeschlossen, davon 7 Patienten mit POMC, PCSK1 oder LEPR und 5 Patienten mit BBS.
		
		Alle Patienten, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen einen einheitlichen Patientenfluss:
		
		Studienvisits zum jeweiligen Studientag
		
		- Screening: -56 bis -1
		- Studieneinschluss: 1
		- Dosistitration-Visits: 15, 29, 43 (+/- 3)
		- Studienvisits 57, 85, 113, 141, 197, 253, 309 (+/-5)
		- Studienvisit zum Studienende 365 (+/- 5)
		- Telefonat zum Studienende 393 (+/- 3)
		
		Patientenfluss Anzahl Patienten:
		
		- Screening: N = 13
		  • POMC, PCSK1 oder LEPR n = 7
		  • BBS n = 6
		- Studieneinschluss N = 12
		  • POMC, PCSK1 oder LEPR n = 7
		  • BBS n = 5
		- Vorzeitiges Studienende N = 1
		  • POMC, PCSK1 oder LEPR n = 1
		  • BBS n = 0
		- Studie korrekt beendet N = 11
		  • POMC, PCSK1 oder LEPR n = 6
		  ○ davon kommerzielle Behandlung n = 1
		  ○ davon bridging visits n = 5
		  • BBS n = 5
		  ○ davon kommerzielle Behandlung n = 2
		  ○ davon Übergangstermine (bridging visits) n = 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen	Der Patient mit vorzeitigem Studienende hatte verschiedene TEAEs ohne Bezug zur Studienmedikation aufgrund eines Sturzes aus dem Rollstuhl. <u>Analysepopulation</u> Alle in die Studie eingeschlossenen 12 Patienten der Sicherheitspopulation wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt. <u>Studienende und Nachbeobachtung</u> Das Studienende war Studientag 365 und war der letzte Behandlungstag mit Setmelanotid. Das finale Ende der Studie (EOS) trat am Tag 393 ein und wurde telefonisch durchgeführt. Bei entsprechender Eignung stand den Patienten die Möglichkeit eines Studieneinschlusses in eine offene Langzeit-Beobachtungsstudie (long-term extension study). Entsprechend den Übergangsregelungen konnten Patienten die Behandlung fortführen bis Setmelanotid auf anderem Wege verfügbar wird. <u>Abweichungen von Studienprotokoll</u> Im Verlauf der klinischen Studie traten keine wesentlichen Protokollabweichungen auf. Aufgetretene geringfügige Protokollabweichungen betrafen die Kategorien “Handhabung der Studienvisits“ und “Laborproben“.
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<u>Studiendauer:</u> Einschluss erster Patient: 08. März 2022 Studienende/Last Visit Last Patient (LVLP): 18. September 2023
14	Deskriptive Daten • Demographische und klinische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen • Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen	Patienten; Anzahl (%) Alle Patienten (Gesamt) 12 (100 %) POMC, PCSK1 und LEPR (nachfolgend PPL) 7 (58,3 %) BBS (nachfolgend BBS) 5 (41,7 %) Alter; Subgruppe (Jahre; mean (SD); min, max) Gesamt 3,6 (0,90); 2, 5 PPL 3,4 (0,53); 3,4 BBS 3,8 (1,30); 2,5 Geschlecht, Subgruppe (männlich, weiblich) Gesamt männlich 7 (58,3%(; weiblich 5 (41,7%) PPL männlich 5 (71,4%); weiblich 2 (28,6%) BBS männlich 2 (40,0%); weiblich 3 (60,0%) Land; (Anzahl, %) Gesamt PPL BBS Australia 2 2 0 Spain 2 1 1 United Kingdom 1 1 0 USA 8 4 4

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (*lost to follow-up*) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen • Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (*population of interest*)	Eine Patientin aus den USA war lost to follow up zum Studientag 180 und konnte nicht weiterverfolgt werden.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: CSR RM-493-033; Figure 1, Seite 47 (30)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie:

RM-493-033 (NCT04966741)

A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity (27,29,30).

Tabelle **4-90**: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity.	RM-493-033

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RM-493-033 war eine offene, einarmige multizentrische Phase III Studie. Die klinische Studie war keine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige klinische Studie

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können, vor

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes Todesfälle wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: BMI und BMI-z in Verbindung mit Körpergewicht und Körpergröße – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse der Endpunkte BMI oder BMI-z wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hüftumfang – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes Hüftumfang wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hunger (untersucht mit The Caregiver Reported Global Hunger Questionnaire® – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes Hunger wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: ZBI-Zarit Burden Interview – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes ZBI wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

Endpunkt: WPAI-Work Productivity and Activity Instrument – weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes WPAI wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: PROMIS-PROMIS Global Health Questionnaire, PROMIS Global Health Proxy Questionnaire

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine offene und einarmige Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes PROMIS wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

- **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine einarmige, offene und unverblindete Studie. In der Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden alle in die Studie eingeschlossene Patienten berücksichtigt.

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

- **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung ist nicht erforderlich,

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung