

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Setmelanotid

Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel bei Kindern von ≥ 2 bis < 6 Jahren

Datum der Veröffentlichung: 2. Juni 2025

Version 0.1: zur Kenntnisnahme im Unterausschuss

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	13
2.3.1 Mortalität	14
2.3.2 Morbidität	15
2.3.3 Lebensqualität	20
2.3.4 Sicherheit	21
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	22
2.4 Statistische Methoden	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	25
3.2 Mortalität	27
3.3 Morbidität	27
3.4 Lebensqualität	28
3.5 Sicherheit	29
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	33
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid	33
4.2 Design und Methodik der Studie	33
4.3 Mortalität	35
4.4 Morbidität	35
4.5 Lebensqualität	35
4.6 Sicherheit	36
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	38
Referenzen	39
Anhang	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie RM-493-033	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie RM-493-033 12	12
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention Setmelanotid	12
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie RM-493-033	14
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie RM-493-033	23
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben; Studie RM-493-033	25
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie RM-493-033	25
Tabelle 9:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie RM-493-033	27
Tabelle 10:	Begleitmedikation auf Wirkstoffebene bei > 20 % und mehr als einer Person; Studie RM-493-033	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 11:	Änderung des BMI-z Scores über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18.September 2023; Sicherheitspopulation	27
Tabelle 12:	CGIS Baseline und Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18.September 2023; Sicherheitspopulation	28
Tabelle 13:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 52- wöchigen Behandlungsphase, Studie RM-493-033, Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	30
Tabelle 14:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	30
Tabelle 15:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RM-493-033	38
Tabelle 16:	ASQ-3 Baseline und Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	41
Tabelle 17:	Änderung des ASQ-3 (Shifttable) über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	42
Tabelle 18:	Änderung des CGIS (Shifttable) über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	45
Tabelle 19:	CGIC Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation	45
Tabelle 20:	Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation 46	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 6 Jahren (Fachinformation)	8
Abbildung 2 Grenzwerte des ASQ-3 anhand der SD bemessen an einer Referenzpopulation	44
Abbildung 3 Auswertung eines ASQ-3-Fragebogens mit Darstellung der Monitoring Zone (Monitor) in grau und Referral Zone (Below) in schwarz. Version unbekannt.....	44
Abbildung 4: Umrechnungstabelle für PROMIS Global Health Parent Proxy Gesamtscore auf T-Score.	47

Abkürzungsverzeichnis

AESI Interesse)	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alanin Aminotransferase
ASQ-3	Age and Stages Questionnaire (ASQ®-3)
AST	Aminotransferase
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease control
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic case report form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICC	Intraklassenkorrelation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LEPR	Leptinrezeptor
LOCF	last observation carried forward
LTE	long term extension
MC4	Melanocortin-4
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
PCKS1	Preprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 1
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
POMC	Proopiomelanocortin
PT	Preferred Term/s
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

RCT	Radomized controlled trial (randomisierte klinische Studie)
ROC	Receiver operating characteristic
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberes Limit des Normbereiches
VAS	Visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ZBI	Zarit Burden Interview

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Setmelanotid in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Februar 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 02. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Setmelanotid (IMCIVREE™) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [9] :

Kinder ab 2 Jahren (und < 6 Jahren) zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.

Nach anfänglicher Dosistitration beträgt die einmal täglich zu verabreichende Tagesdosis – gemäß Fachinformation - bei Kindern von 2 bis < 6 Jahren abhängig vom Körpergewicht zwischen 0,5 und 2,5 mg (Abbildung 1).

Körpergewicht/Behandlungswoche	Tagesdosis
< 20 kg	
Ab Woche 1	0,5 mg einmal täglich
20 bis < 30 kg	
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich
30 bis < 40 kg	
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich
≥ 40 kg	
Woche 1–2	0,5 mg einmal täglich
Woche 3–4 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich
Woche 5–6 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich
Woche 7–8 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich
Ab Woche 9 (wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2,5 mg einmal täglich

Abbildung 1 Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 6 Jahren (Fachinformation)

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
RM-493-033 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR. Für die sich anschließende open-label long term extension (LTE) Studie (RM-493-042) liegen bislang keine Ergebnisse vor. Zum Zeitpunkt des eingereichten Datenschnittes war noch keine Person aus RM-493-033 in die LTE übergegangen.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; LTE: long term extension; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung für Setmelanotid herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Setmelanotid [15]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie RM-493-033 [10,11,12,13,14]
- Fachinformation zu Setmelanotid [9]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Setmelanotid im vorliegenden AWG basiert auf der Zulassungsstudie RM-493-033. Die Studie und die Intervention werden in der Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie RM-493-033

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren mit schwerer Adipositas und diesbezüglich seltenen genetischen Ursachen aufgrund von PPL (POMC/PCSK1 -Mangel oder LEPR-Mangel) und Bardet-Biedl Syndrom (BBS), untersucht.</p> <p>Ablauf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: 1-8 Wochen

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: 52 Wochen (beginnend mit patientenindividueller Dosisfindung von Setmelanotid) • End of Study visit zu Woche 56 • Option in eine open-label long term extensionsstudie überzugehen (LTE)¹⁾
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter 2 bis <6 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Studienteilnahme • Adipositas aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> o POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel, mit molekulargenetischer 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. • Adipositas, definiert als <ul style="list-style-type: none"> o Body-Mass-Index (BMI) ≥ 97-zigste Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht o Körpergewicht von mindestens 15kg zum Zeitpunkt des Einschlusses²⁾ • Hyperphagie (Symptome oder Verhalten) zu einem beliebigen Zeitpunkt im Leben des Patienten, dokumentiert durch den Prüfarzt <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glykiertes 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 m²) • Eigene oder Vorgeschichte im engen Verwandtenkreis (Eltern, Geschwister) von Melanom oder okulokutanem Albinismus. • Erhebliche dermatologische Befunde mit Bezug zu Melanom, Melanom-Vorstufen verursachte Hautläsionen mit Ausnahme von nicht-invasiven basalen oder squamous Zellläsionen). • 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 der Möglichkeit einer Einflussnahme auf die Einordnung der Studienergebnisse.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Gescreent gesamt: N = 13 • Randomisiert/Eingeschlossen: N = 12 <ul style="list-style-type: none"> o davon POMC, PCSK1 oder LEPR: N = 7 (58 %) o davon BBS: N = 5 (42 %)
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 6 Studienzentren in Australien, Großbritannien, Spanien und USA</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient erste Visite: 08. März 2022; • letzter Patient letzte Visite: 18. September 2023 <p>Datenschnitte</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Interim Analyse: 19. Juli 2023 (nicht präspezifiziert)³⁾ • Studienende: 18. September 2023 (präspezifiziert) <p>Der zulassungsrelevante Datenschnitt zu Studienende ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z-Score um $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline. • Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline.⁴⁾ <p>Sekundäre Endpunkte Woche 52 ggü. Baseline für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score • Mittlere prozentuale Änderung der Patienten mit Erreichen der 95-zigsten Perzentile des BMI für Alter und Geschlecht. • Mittlere Änderung der Vitalzeichen und Laboruntersuchungen. • Mittlere Änderung des Knochenalters. • Mittlere Änderung im Age and Stages Questionnaire (ASQ®-3) • Frequenz und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. <p>ggf. Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik <p>Woche 52 zu Baseline für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolische Parameter (Nüchtern-Lipidprofil, Nüchtern-Glukose und HbA1c) • Hüftumfang⁵⁾ • 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“.

¹ Personen konnten an 12-wöchigen Übergangsvisiten teilnehmen bis LTE-Studie aktiviert war oder Setmelanotid wegen Überschreitung der Altersgrenze (≥ 6 Jahre) kommerziell verabreicht werden konnte. Eine EoS Visite war nicht erforderlich für Personen, die in die LTE bzw. Übergangsvisiten zur LTE übergangen.

² Mit Protokollamendment 3 wurde zwei Tage nach Einschluss der ersten Person das Einschlusskriterium Körpergewicht von 20 kg auf 15 kg gesenkt.

³ In SAP Version 4 (21. August 2023) wurde erstmals eine Interimsanalyse spezifiziert. Diese sollte am letzten Studientag bevor die erste Person die erste Übergangsvisiten vor LTE wahrnimmt erfolgen. Die vorliegende Interimsanalyse lag zum einen zeitlich vor der SAP Version 4 und zum anderen waren bereits 6 Personen in Übergangsvisiten. Entsprechend war der Interimsdatenschnitt nicht präspezifiziert.

⁴ Mit Protokollamendment 4 wurde der ursprünglich sekundäre Endpunkt zum Coprimären Endpunkt definiert und umformuliert.

⁵ Abweichend vom Modul 4 wird der Hüftumfang in den Studienunterlagen als „Waist circumference“ und demnach als Taillenumfang bezeichnet.

Abkürzungen: ASQ-3: Age and Stages Questionnaire; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; LTE: long term extension; PCSK1: Preprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC: Proopiomelanocortin; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; SAP Statistischer Analyseplan; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment; ZBI: Zarit Burden Interview Instrument

Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 1. März 2021 vorgenommen, 3 davon nach Einschluss des ersten Patienten / der ersten Patientin am 8. März 2022. Wesentliche Änderungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das Protokollamendment Version 3 wurde nicht im Original vorlegt. Eine Vollständigkeitsprüfung der in Tabelle 3 dargestellten wesentlichen Änderungen konnte nicht erfolgen und ein verzerrender Einfluss kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die Protokollversion trat jedoch bereits zwei Tage nach Einschluss der ersten Person in Kraft.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie RM-493-033

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 10.03.2022, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	Angaben zu den Protokolländerungen fehlen in den Studienunterlagen. Im CSR findet sich eine Zusammenfassung, u. a. mit folgendem Punkt: <ul style="list-style-type: none"> Das erforderliche Ausgangsgewicht für die Aufnahme in die Studie wurde auf 15 kg gesenkt (zuvor 20 kg).
Version 4 vom 05.12.2022, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> Auf Wunsch der FDA wurde ein ursprünglich sekundärer Endpunkt zu einem coprimären Endpunkt definiert und überarbeitet (prozentualen Veränderung des BMI).
Version 5 vom 22.06.2023, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	Keine relevanten Änderungen

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CSR: Clinical Study Report; FDA: Food and Drug Administration

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Setmelanotid

Intervention
<p>Setmelanotid</p> <p><u>Dosierung, Dosistitration und Art der Anwendung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Startdosis für Setmelanotid: subkutane Injektion einmal täglich 0,5 mg mit einem Anstieg der Dosis von 0,5 mg alle zwei Wochen bis die maximal verabreichte Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht erreicht war. Für die Dosisfindung war ein Intervall von zwei Wochen vorgeschrieben jedoch war auch ein längeres Intervall in Abhängigkeit vom Körpergewicht oder der Verträglichkeit möglich. Falls es nicht möglich war die finale Dosis Setmelanotid zur Studienvisite nach 6 Wochen aufgrund von Verträglichkeit, Gewicht oder Hunger zu erreichen, konnte die Dosiseskalation in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll über die nächsten Studienvisiten hinaus fortgeführt werden. maximale Dosis je Patient/Patientin entsprechend dem Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> o Körpergewicht < 20kg: 0,5 mg täglich o Körpergewicht ≥ 20kg - < 30kg: 1,0 mg täglich o Körpergewicht ≥ 30kg - < 40kg: 1,5 mg täglich o Körpergewicht ≥ 40kg: 2,0 mg täglich¹⁾ <p><u>Dosisanpassungen</u></p>

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • gemäß Prüfarzt/Prüfärztin unter Berücksichtigung eines Minimums von 0,25 mg und einem Maximum entsprechend dem Körpergewicht des Patienten/der Patientin <ul style="list-style-type: none"> ○ Falls das Körpergewicht eines Studienteilnehmenden unter 15 kg abfiel, erfolgte eine Diskussion zum Gesundheitsstatus zwischen dem jeweiligen Prüfarzt und dem Sponsor, 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 (Bsp. Schwere Nierenbeeinträchtigung) bestand die Möglichkeit zur Dosisreduktion. ○ Eine Dosisreduktion auf 0,25 mg konnte auch bei Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken, einschließlich beispielsweise dem Auftreten einer schweren Nierenfunktionsstörung, in Betracht gezogen werden. ○ Nach Ermessen des Prüfers konnte ein Patient die Dosisescalation aus Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen oder aufgrund einer relevanten Gewichtsabnahme vor Erreichen der endgültigen Erhaltungsdosis vorübergehend unterbrechen. Die Dosis konnte nach Ermessen des Prüfers weiter bewertet und angepasst werden, solange die Tagesdosis zwischen 0,25 mg und 2,0 mg einmal täglich entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht lag. ○ In bestimmten Einzelfällen konnte die Dosisescalation gegenüber dem ursprünglich geplanten Zeitplan verzögert werden, um mögliche Verträglichkeitsprobleme (z. B. bei gastrointestinalen Nebenwirkungen) zu mindern. Wenn die Steigerung auf die nächste Dosisstufe verzögert wurde, wurde der Eskalationszeitraum für diesen Patienten verlängert.²⁾ • Neben „Sicherheitsbedenken“ konnten in den Studienunterlagen keine Therapieabbruchkriterien identifiziert werden.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • neue Begleitmedikamente sollten nicht während der Studie begonnen werden, es sei denn, dies war zur Behandlung einer AE erforderlich. • Die Patienten sollten während der Studie keine wesentlichen Änderungen an ihrer Ernährung oder ihrem Trainingsprogramm vornehmen. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Medikamente oder Impfstoffe (einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Präparate), die der Studienteilnehmende zum Zeitpunkt der Aufnahme oder während der Studie erhielt. • Die Dosis der während der Studie verwendeten Begleitmedikamente sollte nicht geändert werden.

¹ Abweichend von FI wurde in der Studie keine Maximaldosis von 2,5 mg eingesetzt.

² Angaben aus dem Dossier: ein längeres Intervall von 4 Wochen in Abhängigkeit vom Körpergewicht oder der Verträglichkeit war möglich

Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm

2.3 Endpunkte

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie RM-493-033

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
BMI ²⁾	Morbidität	Ja	Ja
ASQ-3 ³⁾		Nein	Nein ⁴⁾
Hüftumfang ⁵⁾		Ja	Nein
CGIS ⁶⁾ CGIC ⁶⁾		Ja Ja	Ergänzend Nein ⁴⁾
Work (WPAI) ⁷⁾		Ja	Nein ⁸⁾
Zarit Burden Interview (ZBI) ⁷⁾		Ja	Nein ⁸⁾
PROMIS Global health questionnaire	Lebensqualität	Ja	Nein ⁸⁾
PROMIS Global health parent proxy questionnaire		Ja	Nein ⁹⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben

²⁾ Primärer Endpunkt

³⁾ Der pU ordnet den Endpunkt poc-hoc der Kategorie „Sicherheit“ zu. Als Grund wurde angegeben, dass der Endpunkt der Überwachung potenzieller Auswirkungen von Setmelanotid auf die altersgerechte neurokognitive Entwicklung diene. Der Argumentation wird nicht gefolgt und der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung im Einklang mit der Präspezifizierung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

⁴⁾ Der ASQ-3 und CGIC werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁵⁾ Abweichend vom Modul 4 wird der Hüftumfang in den Studienunterlagen als „Waist circumference“ und demnach als Taillenumfang bezeichnet.

⁶⁾ Die beiden Endpunkte CGIS und CGIC wurden durch den pU zusammen unter dem Endpunkt „Hunger“ verortet. Es handelt sich jedoch um separate Endpunkte.

⁷⁾ Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ zu.

⁸⁾ Erhebungen, welche sich auf den Zustand von Personen beziehen, die nicht unmittelbar als Patientinnen oder Patienten in die Studie eingeschlossen wurden (bspw. auf Erziehungsberechtigte oder Betreuende), gelten in der Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunktes wird daher verzichtet.

⁹⁾ Der Endpunkt wird wegen Validitätseinschränkungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, jedoch werden die Ergebnisse aus Transparenzgründen im Anhang berichtet.

Abkürzungen: ASQ-3: Age and Stages Questionnaire; BMI: Body Mass Index; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGIS: Caregiver Reported Global Impression of Severity; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment; ZBI: Zarit Burden Interview Instrument

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde in der Studie RM-493-033 im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer bis zur Studienwoche 52 erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

BMI

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

Operationalisierung

Beschreibung

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. Es sollten zu jeder Studienvsiste 3 Messungen durchgeführt und aus den erfolgten Messungen pro Studienvsiste der Durchschnitt gebildet werden. Die Dokumentation der Messungen 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 Stadiometers. Je Studienvsiste erfolgte eine Dreifachmessung. Die Dokumentation erfolgte entsprechend des nächstgelegenen Zehntel der Skala.

Die Berechnung des BMI (kg/m^2) erfolgte unter Berücksichtigung des zur relevanten Studienvsiste bestimmten Körpergewichtes (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m).

Folgende Auswertungsformen waren präspezifiziert (jeweils zur Studienwoche 52 versus Baseline):

- Anteil an Personen mit einer Reduktion des BMI-z-Score um $\geq 0,2$
- Mittlere prozentuale Änderung des BMI
- Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score
- Mittlere prozentuale Änderung der Patientinnen und Patienten relativ zur 95-zigsten Perzentile des BMI für Alter und Geschlecht

Die Bestimmung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß [20], für die Bestimmung der BMI 95-zigsten Perzentile wurde die center for Disease control (CDC) Clinical growth chart Referenzpopulation berücksichtigt [17].

Ergebnisse zum Endpunkt wurden als Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Bei natürlichen Skalen und z-Transformationen von natürlichen Skalen werden Responderanalysen i. d. R. nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Änderung berichtet.

Patientenrelevanz

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

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

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3)

Der Endpunkt „Entwicklungsverzögerung“ mittels ASQ-3 wird aufgrund unklarer Validität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen jedoch aus Transparenzgründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der ASQ-3 wurde entwickelt, um Entwicklungsverzögerungen bei Kindern im Alter zwischen einem Monat und 5,5 Jahren in den folgenden fünf Domänen zu identifizieren [16]:

- Kommunikation,
- Feinmotorik,
- Grobmotorik,
- persönlich-soziale Aspekte und
- Lösung von Problemen.

Laut Manual wird das Instrument von Eltern angewendet. Es existieren je nach Alter der Kinder insgesamt 21 unterschiedliche Fragebögen des ASQ-3 [16]. Es liegen keine eindeutigen Informationen vor, welche Fragebogenversionen des ASQ-3 in der Studie angewendet werden sollten.

Jeder Fragebogen enthält 30 Items, wobei je sechs Items einer Skala zugeordnet sind. Für jedes Item beantwortet ein Elternteil, ob das Kind die Aktivität durchführen kann (Antwort „ja“), ob das Kind die Aktivität manchmal durchführen kann (Antwort „manchmal“) oder ob das Kind die Aktivität nicht durchführen kann (Antwort „noch nicht“). Die Antworten "ja", "manchmal" und "noch nicht" entsprechen einer Punktzahl von 10, 5 bzw. 0. Der Skalenwert wird als Summe der Items gebildet, sodass die Skalenwerte zwischen 0 und 60 liegen [16]. Es liegen keine Informationen zur Möglichkeit einer Gesamtwertbildung vor.

Für das Instrument existieren Referenzwerte mit diagnostischen Schwellenwerten anhand einer gemischten Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung in den USA. Die Stichprobe umfasste 18.572 Kinder im Alter von 1 bis 66 Monaten und enthielt sowohl Kinder, die einer

Risikogruppe für Entwicklungsstörungen angehört (z.B. aufgrund von Frühgeburt oder niedrigem Geburtsgewicht), als auch Kinder ohne ein erhöhtes Risiko. Auf Grundlage einer ROC-Kurve, welche die diagnostischen Eigenschaften bei jedem Schwellenwert anzeigt, und auf Grundlage bekannter Streuungen aus den Prävalenzdaten des U.S. Census Bureau und des Centers for Disease Control and Prevention im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen bei Kleinkindern [1,19] wurde ein Schwellenwert von 2 Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert für alle 21 Fragebogenintervalle gewählt. Damit wurde ein Wert von weniger als 2 SD unter dem Mittelwert als Referral Zone (**Below**) definiert, welche die Notwendigkeit weiterer ärztlicher Untersuchungen zur Feststellung eines Förderbedarfs anzeigt. Werte zwischen 2 SD unter dem Mittelwert und 1 SD unter dem Mittelwert wurden als Monitoring Zone (**Monitor**) definiert, für welche ein erneutes Screening empfohlen wird. Mit „**Above**“ wurden Werte ab >1 SD unter dem Mittelwert definiert. Sie deuten darauf hin, dass die Entwicklung des Kindes planmäßig verläuft.

Im Anhang sind die Grenzwert scores des ASQ-3 für die altersentsprechenden Versionen angegeben (Angaben des pU). Eine beispielhafte Auswertungsmatrix eines Fragebogens ist ebenfalls abgebildet (siehe Abbildung 2). Die Ergebnisse wurden anhand der Entwicklungsgruppeneinteilungen Above, Monitor, Below berichtet. Kontinuierliche Auswertungen liegen nicht vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass der pU die jeweils altersadäquate und empfohlene Version eingesetzt hat. Anhand der Tabelle zu den Grenzwerten wurden 6 altersabhängige Versionen zwischen 30 und 60 Monaten eingesetzt. In die Studie wurden Personen ab 2 Jahren eingeschlossen. Anhand der Studienunterlagen scheinen aber erst Fragebogenversionen ab 30 Monaten eingesetzt worden zu sein. Unklar ist, welche Fragebogenversion und Grenzwerte bei Kindern zwischen 24 und 30 Monaten eingesetzt wurden.

Patientenrelevanz/Validität

Grundsätzlich können Erhebungen von Entwicklungsverzögerungen bei Kindern patientenrelevant sein.

In einer Untersuchung mit $n = 145$ zeigte sich eine gute Test-Retest-Reliabilität des ASQ-3 mit einer Intraklassenkorrelation (ICC) zwischen 0,75 – 0,82. Es ist allerdings nicht angegeben, welche Fragebogenversionen hier zum Einsatz kamen und in welcher Population die Untersuchung durchgeführt wurde. Die Inter-Rater-Reliabilität zwischen Eltern und Fachpersonen zeigte sich für $n=107$ mit ICC zwischen 0,43 – 0,69 niedriger, was durch die unterschiedlichen Testpersonen jedoch nicht ungewöhnlich erscheint. Auch hier fehlt die Angabe, welche Fragebogenversionen und welche Personengruppe untersucht wurden. Die interne Konsistenz bewegte sich für die Versionen ab Monat 24 zwischen Cronbachs $\alpha = 0,64 - 0,84$ ($n = 389-1443$) [16]. Die diagnostische Validität des ASQ-3 wurde hinsichtlich der Identifikation von Kindern mit bekanntem Förderstatus getestet. Die Version zu Monat 27 - 36 zeigte eine Sensitivität von 85,9% und eine Spezifität von 85,7%; für die Version zu Monat 42 - 60 eine Sensitivität von 82,5% und eine Spezifität von 92,1% [16].

Die Entwicklung des Instruments und die Bildung der Grenzwerte ist in der Literatur weitestgehend nachvollziehbar dargestellt. Untersuchungen zu den Messeigenschaften fokussieren sich bisher vorrangig auf diagnostische Gütekriterien. Informationen zur Validität aus nicht-diagnostischen Untersuchungen wurden nicht identifiziert und es gibt keine Untersuchungen zur Validität, insbesondere der Änderungssensitivität, des Instrumentes bei Kindern im Anwendungsgebiet. Zudem ist unklar, welche Versionen untersucht wurden und in welcher Population die Untersuchung durchgeführt wurde und ob und inwiefern die

Ergebnisse aus den psychometrischen Untersuchungen zu diagnostischen Gütekriterien von einzelnen Versionen auf andere Versionen übertragbar sind. Die Validität des ASQ-3 wird daher im vorliegenden AWG als unklar bewertet.

Hüftumfang

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

Operationalisierung

Beschreibung

Die Datenerhebung des Hüftumfangs in cm erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [6]. Gemäß Studienunterlagen sollen alle Messungen zu jedem Zeitpunkt dreifach durchgeführt und auf den nächsten halben Zentimeter genau aufgezeichnet werden und der Durchschnitt gebildet werden. Wenn möglich, sollte die Messung bei einer bestimmten Person von demselben Mitarbeiter durchgeführt werden, um Schwankungen zu minimieren. Der Taillenumfang sollte gemessen werden, wenn die Patienten mindestens 8 Stunden gefastet haben, und zwar bei jedem Besuch etwa zur gleichen Zeit. Die Patienten sollten in leichter Kleidung stehen und ihre Blase entleert haben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklar ist, ob die Erhebung des Hüftumfangs nach den Kriterien des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [6] für Erwachsene auch auf Kinder übertragbar ist.

Patientenrelevanz

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

Validität

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

CGIS und CGIC (Hunger)

Der pU führt unter der Begrifflichkeit „Hunger“ zwei Endpunkte:

- die Caregiver Global Impression of Severity (CGIS) und
- die Caregiver Global Impression of Change (CGIC).

Die CGIS wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz/Validität ergänzend dargestellt. Der CGIC wird wegen zusätzlicher Validitätseinschränkung (Recall bias) nicht berücksichtigt, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Datenerhebung zum Endpunkt Hunger und Hunger-assoziiertes Verhalten erfolgte mit dem Fragebogen „The Caregiver Reported Global Hunger Questions©“.

Die primäre Zielsetzung der Fragen #1 und #2 war es, das Ausmaß (#1) und Änderung (#2) des Hungers zu bestimmen. Hierfür kamen die Frage #1 des Fragebogens bei Studieneinschluss und die Fragen #1 und #2 bei allen nachfolgenden Studienvisiten zur Anwendung. Die Beantwortung der Fragen erfolgte jeweils durch die Betreuungsperson. Der Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

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

- How hungry was your child acting over the past 7 days?
 - Not hungry at all (Gar nicht hungrig)
 - A little hungry (Etwas hungrig)
 - Moderately hungry (Mäßig hungrig)
 - Extremely hungry (Sehr hungrig)

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

- How hungry did your child act over the past 7 days compared to before starting this study?
 - Much less hungry (Viel weniger hungrig)
 - Somewhat less hungry (Etwas weniger hungrig)
 - No change in hunger-related behavior (Keine Veränderung des Hungerverhaltens)
 - Somewhat more hungry (Etwas hungrier)
 - Much more hungry (Viel hungrier)

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Bei „Hunger“ handelt es sich um ein subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene. Die Erfassung des „Hungers“ durch die Betreuungsperson kann jedoch nicht das subjektive Empfinden der Kinder erfassen. Eher kann der Hunger am Verhalten der Kinder bemessen werden (Bsp: übermäßiger Verzehr von Lebensmitteln und Verhaltensweisen, die auf die Suche nach Nahrung hindeuten), welches auch durch die Fragestellung des Endpunktes im Englischen abgebildet wird. Das anhaltende Hungergefühl und die fehlende Kontrolle des Hungergefühls gehen mit einem großen Leidensdruck für die Betreuungspersonen einher [3]. Dennoch fehlt in der Operationalisierung des Endpunkts die durch das Hungergefühl dargelegte bedingte Beeinträchtigung, z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität der erkrankten Kinder. Daher wird die Patientenrelevanz des Endpunkts in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt.

In der vorliegenden Therapiesituation sollte die Betreuungsperson (CGIS/CGIC) das Hungergefühl zum aktuellen Zeitpunkt einschätzen. Insbesondere die Verringerung des Hungergefühls wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant bewertet. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Im Kontext der schwerer Adipositas mit seltenen genetischen Ursachen aufgrund von POMC/PCSK1-Mangel, LEPR-Mangel und Bardet-Biedl Syndrom im Alter von 2 bis <6 Jahren, erscheint eine Selbsteinschätzung durch alle Patientinnen und Patienten allerdings schwer umsetzbar, weshalb die Erhebung des Endpunkts durch eine andere Person als vertretbar angesehen wird. Da die betreuenden Personen vorrangig Eltern der Testpersonen sind, wird von einem engen Patienten-Betreuer-Verhältnis ausgegangen.

Bei dem Global-Impression-Fragebogen (CGIS und CGIC) handelt es sich nicht um ein studienübergreifendes, beständiges Instrument mit den gleichen Fragen, sondern um verschiedene Fragebögen, die häufig ähnlich aufgebaut sind, sodass diese bspw. häufig krankheitsspezifisch auf Itemebene einen Eindruck zur Morbidität erfassen. Im Rahmen der RM-493-033 Studie wurde das Symptom „Hunger“ erfasst. Bei der rückwirkenden Einschätzung des Hungergefühls, wie sie für den PGIC des Global Hunger Questionnaires

erfolgte, müssen die Betreuer in der Lage sein, sowohl den gegenwärtigen Zustand als auch den Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchführen. Es ist vorstellbar, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Zudem sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [5,7,8]. Eine Verzerrung durch Recall-Bias wird insbesondere beim CGIC gesehen, weshalb wiederholte zeitnahe Erhebungen der Symptomschwere (inklusive einer Erhebung zu Baseline) grundsätzlich präferiert werden (CGIS).

2.3.3 Lebensqualität

PROMIS Global health parent proxy questionnaire

Der Endpunkt „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ wird in der Nutzenbewertung wegen Einschränkungen in der Validität nicht berücksichtigt. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PROMIS Global Health Parent Proxy ist ein Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität und seiner Änderung bei betroffenen Patientinnen und Patienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 7 Fragen (Items). Vier Fragen bewerten 1) den allgemeinen Gesundheitszustand, 2) die Lebensqualität, 3) die körperliche Gesundheit und 4) die psychische Gesundheit des Kindes, die anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet werden:

- 5 = ausgezeichnet
- 4 = sehr gut
- 3 = gut
- 2 = mittelmäßig
- 1 = schlecht

Eine Frage bewertet 5) die Traurigkeit des Kindes, anhand einer 5-Punkte Skala:

- 5 = nie
- 4 = selten
- 3 = manchmal
- 2 = oft
- 1 = immer

Und die zwei übrigen der sieben Fragen bewerten 6) wie oft der Patient Spaß mit seinen Freunden hat und 7) wie oft der Patient das Gefühl hat, dass der Elternteil/Betreuer auf seine/ihre Ideen eingeht:

- 5 = immer
- 4 = oft
- 3 = manchmal
- 2 = selten
- 1 = nie

Durch Addition der Werte der 7 Items ergibt sich ein Global Health Score, der dementsprechend Rohwerte zwischen 7 und 35 annehmen kann [18]. Ein hoher Gesamtscore entspricht einer besseren Lebensqualität. Zur Analyse kann der Gesamtscore in einen T-Wert umgewandelt werden, um einen Vergleich mit der allgemeinen US-Bevölkerung zu ermöglichen (Mittelwert =50, Standardabweichung =10) (siehe Anhang). Ein höherer Score steht für eine bessere Gesundheit.

Die Daten werden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Gegebenenfalls werden Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

In der vorliegenden Therapiesituation sollte die Betreuungsperson die Lebensqualität der Testperson einschätzen. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Aufgrund des mehrheitlich sehr jungen Alters der Studienteilnehmenden (2 bis 6 Jahre) gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung zumindest für einen Teil der Studienpopulation schwierig, sodass vorliegend eine Einschätzung durch eine dritte Person im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat erachtet wird.

Validität

Der pU legt keine Untersuchungen zu psychometrischen Gütekriterien für das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Die PROMIS-Eltern-Proxy-Instrumente sind für Eltern gedacht, die über ihre Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren berichten möchten [18]. Für diese Altersgruppe wurde das Instrument entwickelt und validiert [18]. Eine deutliche Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (mindestens n=10 von N=12) in der Studie RM-493-033 war unter 5 Jahren alt (siehe Tabelle 8). Auch in orientierenden Literaturrecherchen konnten keine Validierungsstudien bei Kindern < 5 Jahren identifiziert werden. Entsprechend kann der PROMIS Global health parent proxy questionnaire in der vorliegenden Studienpopulation nicht als validiert erachtet werden.

Durch die PROMIS Entwicklergruppe wurde zudem ein Fragebogen für die Altersgruppe von 1-5 Jahren entwickelt, der vom vorliegenden Instrument in Teilen abweicht, um sicherzustellen, dass die entwicklungsrelevanten Aspekte, die in der Version für ältere Kinder und Jugendliche möglicherweise nicht abgedeckt sind, angemessen berücksichtigt werden[4].

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse wurden als therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) erhoben. Als TEAE gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit (neu oder verschlimmert) bei Patienten der klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation oder einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation) ab der ersten Studienmedikation bis 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation oder dem Studienabbruch.

Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mit der zum Zeitpunkt des Datenbank-lock gültigen MedDRA-Version kodiert und nach MedDRA SOC und PT klassifiziert. Die für die Kodierung verwendete MedDRA-Version für den verwendeten Datenschnitt war Version 26.1. Der Schweregrad der TEAE wird gemäß CTCAE als: 1) leicht, 2) mittel, 3) schwer, 4)

lebensbedrohlich oder behindernd oder 5) Tod eingeteilt. Wenn die Bewertung des Schweregrads fehlt, wird der Schweregrad „schwer“ angenommen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 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

Es wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Folgende Events von besonderem Interesse finden sich im EPAR [2]:

- Erkrankungen im Zusammenhang mit Hyperpigmentierung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Und mögliche mechanismusbezogene Ereignisse im Zusammenhang mit dem MC4-Rezeptor, wie Bluthochdruck und Störungen der sexuellen Erregung, oder andere Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung wie Depressionen und Suizidgedanken.

Bewertung

Die Operationalisierung ist in Teilen nachvollziehbar. Der Auswertungszeitraum ist nicht klar definiert. Im Wesentlichen ist unklar, ob dieser sich auf 52 Wochen oder 56 Wochen bezieht. Der Erhebungszeitraum ist variabel zwischen 52 und 56 Wochen beschrieben. Es wurden für alle Personen, die in die Übergangsvsiten zur LTE übergangen lediglich bis Woche 52 erhoben. Es ist unklar, wie lange Daten für Personen erhoben wurden, die Setmelanotid wegen Überschreitung der Altersgrenze kommerziell erhielten. Der pU legt jedoch keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz/Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie RM-493-033

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Studieneinschluss/ Baseline	Dosiseskalationsphase	stabile Behandlungsphase	EoT	EoS	Vorzeitiger Studienabbruch
	Wo 0	Wo 2,4,6	Wo 8, 12, 16, 20 (alle 4 Wo) Wo 28, 36, 44 (alle 8 Wo)	Wo 52	Wo 56	
Todesfälle ¹⁾	kontinuierlich				x ²⁾	x
BMI	x	x	x	x	-	x
CGIS ³⁾	x	-	x	x	-	x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich				x ²⁾	x

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben

²⁾ Die EoS-Visite sollte innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments bei Personen erfolgen, die entweder vorzeitig aus der Studie ausscheiden oder bei Personen, die nach dem EoT noch bezüglich eines unerwünschten Ereignisses überwacht werden. Diese Visite ist nicht erforderlich für Personen, die nach Woche 52 entweder in die LTE oder Übergangsvisiten zur LTE aufgenommen werden.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: BMI: BMI: Body Mass Index; CGIS: Caregiver Reported Global Impression of Severity; EoS: End of Study; EoT: End of Treatment; Wo: Woche

2.4 Statistische Methoden

Für die Studie RM-493-033 liegen 4 SAP-Versionen vor. Relevante Änderungen der letzten SAP-Version 4 vom 21. August 2023 gegenüber der Version 3 vom 10. Juli 2023 erfolgten vor dem finalen Datenschnitt vom 18. September 2023.

Analysepopulationen

- Sicherheitspopulation: Die Population des Sicherheitsanalysesets umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Alle 12 eingeschlossenen Personen wurden auch mit mindestens einer Dosis behandelt, weshalb die Sicherheitspopulation der ITT-Population entspricht.

Datenschnitte

Eine nicht präspezifizierte Interimsanalyse wurde am 19. Juli 2023 durchgeführt. Dies liegt zeitlich nah am finalen Datenschnitt jedoch auch vor der finalen SAP-Änderung (Version 4 vom 21. August 2023), in welcher eine Interimsanalyse erstmalig erwähnt wird. Es konnten lediglich im Studienbericht zusammengefasste Angaben zu den Änderungen zwischen der SAP Version 3 und 4 identifiziert werden. Gemäß der zusammengefassten Angaben wurden Änderungen lediglich bezogen auf die Complianceberechnung anhand des Dosierungstagebuches vorgenommen. Darüber hinaus konnten keine wesentlichen Änderungen identifiziert werden, jedoch verbleiben auf Grund der eingeschränkten Berichtsqualität diesbezügliche Unsicherheiten. Gemäß SAP war die Begründung für den Interimsdatenschnitt, dass dies der letzte Studientag vor dem ersten Übergang in die Übergangsvisiten bis zur LTE war und dem

Zweck diene, eine Einreichung bei den Regulierungsbehörden zu unterstützen (nicht präspezifiziert). Ausführliche und nachvollziehbare Angaben zu den Gründen fehlen.

Das Studienende und der finale Datenschnitt waren präspezifiziert als Datum der letzten Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin (18. September 2023). Dieser Datenschnitt ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Auswertungen wurden lediglich für die Subgruppen der Genotypen präspezifiziert und vorgelegt nach PPL $n=7$ und BBS $n=5$. Der pU führt aus, dass weitere Subgruppenanalysen aufgrund der Studiengröße $n=12$ nicht sinnvoll erscheinen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie sind keine konfirmatorischen statistischen Analysen geplant, und die Wirksamkeit und Sicherheit wird ausschließlich anhand deskriptiver Statistiken berichtet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Die Anzahl der Personen mit fehlenden Werten soll bei allen Endpunkten angegeben werden. Sofern im SAP nicht anders angegeben, werden fehlende Daten nicht imputiert.

Für den BMI-z wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung von fehlenden Werten und Imputation mittels der "last observation carried forward (LOCF)" Methode durchgeführt. Die Analyse wird wegen der singulären Imputation einer Person, die bereits zu Woche 8 ihre letzte Visite hatte (lost to FU) als nicht sachgerecht eingeschätzt und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie RM-493-033 handelt es sich um eine einarmige Studie, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie RM-493-033

Studie RM-493-033 Allgemeine Angaben	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Eingeschlossen, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation und Abbruch der Studie, n (%)	1 (14,3)	0	1 (8,3)
Aufgrund von:			
Lost to Follow-up	1 (14,3)	0	1 (8,3)
Behandlungsphase zu Woche 52 abgeschlossen, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7) ³⁾
Studie abgeschlossen, n (%)	1 (14,3)	2 (40,0)	3 (25,0)
Nach EOT noch in Bridging-Visiten ²⁾ , n (%)	5 (71,4)	3 (60,0)	8 (66,7)
Übergang in die Extensionsstudie, n (%)	0	0	0
Mediane Behandlungsdauer Wochen (min; max)	52,1 (7,14; 54,9)	52,3 (51,7; 52,3)	52,2 (7,14; 54,9)
Mediane Beobachtungsdauer Wochen (min; max)	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Weiterbehandlung mit Setmelanotid im Rahmen von Übergangsvisiten bis zum Übergang in LTE-Studie oder bis Erhalt als kommerzielle Verschreibung möglich.

³⁾ Im Anschluss an die klinische Studie wurde die Behandlung mit Setmelanotid für 11 Patienten fortgesetzt, 3 Patienten (PPL = 1, BBS = 2) erhielten Setmelanotid als kommerzielle Verschreibung da die Patienten inzwischen ≥ 6 Jahre alt waren.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; BMI: Body Mass Index; PPL: POMC/PCSK1/LEPR; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie RM-493-033

Studie RM-493-033 Charakterisierung der Studienpopulation	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Alter (Jahre)			
MW (SD)	3,4 (0,53)	3,8 (1,30)	3,6 (0,90)
Median (min; max)	3,0 (3; 4)	4,0 (2; 5)	3,5 (2; 5)
Geschlecht, n (%)			
männlich	5 (71,4%)	2 (40%)	7 (58,3%)
weiblich	2 (28,6%)	3 (60,0%)	5 (41,7%)
Abstammung (genetisch), n (%)			
asiatisch	0	1 (20,0)	1 (8,3)
kaukasisch	3 (42,9)	4 (80,0)	7 (58,3)
sonstige ¹⁾	2 (28,6)	0	2 (16,7)
nicht bekannt/nicht bestimmt	2 (28,6)	0	2 (16,7)
Genotyp			
POMC	3 (42,9)	0	3 (25,0)
PCSK1	0	0	0
LEPR	4 (57,1)	0	4 (33,3)
BBS ²⁾	0	5 (100)	5 (41,7)

Studie RM-493-033 Charakterisierung der Studienpopulation	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Gewicht (kg)³⁾ MW (SD) Median (min; max)	44,9 (12,0) 43,0 (33,5; 69,6)	28,3 (13,0) 21,9 (17,8; 49,2)	38,0 (14,6) 38,5 (17,8; 69,6)
Größe (cm) MW (SD) Median (min; max)	114,2 (9,4) 113,5 (103,5; 130,1)	106,7 (17,1) 106,5 (88,0; 130,2)	111,1 (13,0) 111,5 (88,0; 130,2)
BMI (kg/m²) MW (SD) Median (min; max)	34,4 (7,1) 32,2 (26,0; 42,5)	23,7 (3,5) 23,0 (19,3; 29,0)	29,9 (7,9) 28,7 (19,3; 42,5)
Hüftumfang (cm) MW (SD) Median (min; max)	89,0 (14,4) 87,6 (74,0; 116,0)	66,2 (13,3) 59,0 (57,0; 88,2)	79,5 (17,7) 79,5 (57,0; 116,0)
Vorerkrankungen ≥ 2 Personen			
Patienten mit mindestens einer Vorerkrankung	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Kongenitale, 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) ⁴⁾	1 (20,0) ⁴⁾	5 (41,7) ⁴⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (57,1)	1 (20,0)	5 (41,7)
Keuchen	2 (28,6)	0	2 (16,7)
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)

¹⁾ Eine Person wurde als Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner und eine Person als nicht-Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner dokumentiert.

²⁾ Folgende Genotypen lagen vor: BBS5, BBS7, BBS1, BBS2, BBS10

³⁾ Mit Protokollamendment 3 wurde zwei Tage nach Einschluss des/der ersten Person das Einschlusskriterium Körpergewicht von 20 kg auf 15 kg gesenkt.

⁴⁾ Die Angabe können nicht nachvollzogen werden. Das Vorliegen einer Adipositas war Einschlusskriterium und auch die BMI-Scores deuten darauf hin, dass eine Adipositas bei allen Kindern entsprechend der Einschlusskriterien vorlag.

Abkürzungen: ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; BBS: Bardet-Biedl Syndrom; BMI: Body Mass Index; LEPR: Leptinrezeptor; PCSK1: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC: Pro-opiomelanocortin; PPL: (POMC/PCSK1/LEPR); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 9: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie RM-493-033

Studie RM-493-033 Exposition mit Studienmedikation	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Dosisanpassungen, n (%) Unterbrechung Erhöhung Reduktion	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtdosis (mg) MW (SD) Median (min; max)	340,1 (227,7) 322,8 (24,5; 636,0)	340,8 (213,7) 349,0 (114,5; 595,0)	340,4 (211,9) 335,9 (24,5; 636,0)

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; BMI: Body Mass Index; LEPR: Leptinrezeptor; PCSK1: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC: Pro-opiomelanocortin; PPL: (POMC/PCSK1/LEPR); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

Protokollverletzungen

In den Studienunterlagen konnten keine Angaben zu den Protokollverletzungen identifiziert werden. Laut Angaben des pU traten im Verlauf der klinischen Studie keine wesentlichen Protokollabweichungen auf. Die EMA beschreibt ebenfalls, dass keine großen Protokollverletzungen während der Studie aufgetreten sind.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie RM-493-033 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Alle Personen haben Begleitmedikationen erhalten. Die häufigsten Wirkstoffklassen (> 40 %) waren dabei Anilide, Glucocorticoide und Propionsäure-Derivate. Inwieweit Glucocorticoide (bei ca. 42 %) in einer Dauer und Dosierung eingesetzt wurden, die möglicherweise als Nebenwirkung eine Gewichtszunahme begünstigt, lässt sich anhand der Angaben nicht beurteilen.

3.2 Mortalität

In der Zulassungsstudie RM-493-033 mit 12 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden bis zur Studienwoche 52 keine Todesfälle berichtet.

3.3 Morbidität

BMI (z-Score)

Tabelle 10: Änderung des BMI-z Scores über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt BMI-z ¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
MW (SD)	10,7 (3,84)	4,2 (1,07)	8,03 (4,44)
Median (min; max)	9,31 (6,87; 17,2)	4,36 (2,64; 5,44)	7,09 (2,64; 17,2)

Studie RM-493-033 Endpunkt BMI-z ¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Absolute Änderung Studienwoche 52 versus Baseline, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
MW (SD)	-5,19 (1,89)	-1,33 (1,23)	-3,43 (2,53)
Median (min; max)	-5,52 (-6,97; -2,07)	-1,07 (-3,08, 0,22)	-3,08 (-6,97; 0,22)
Prozentuale Änderung Studienwoche 52 versus Baseline, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
MW (SD)	-54,4 (23,1)	-30,6 (24,2)	-43,5 (25,6)
Median (min; max)	-52,3 (-83,2; -22,2)	-32,9 (-62,8; 5,13)	-40,2 (-83,2; 5,13)

¹⁾Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

CGIS (ergänzend)

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse zum CGIS zu Baseline und Woche 52 dargestellt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit von patientenindividuellen Änderungen im CGIS steht eine Shifttable (Tabelle 17) im Anhang zur Verfügung. Zu Beginn der Studie waren 75 % der Studienteilnehmenden mäßig (5 Personen 41,7 %) bis sehr hungrig (4 Personen 33,3 %). Die übrigen 25 % (3 Personen) waren „gar nicht hungrig“. Zu Woche 52 hatten sich alle 4 Personen, die sehr hungrig waren um mindestens eine Kategorie verbessert. 3 Personen der „mäßig hungrigen“ konnten sich ebenfalls um eine Kategorie verbessern. Alle 3 Personen, die zu Baseline „gar nicht hungrig“ waren haben sich jedoch ebenfalls um mindestens eine Kategorie verschlechtert.

Tabelle 11: CGIS Baseline und Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18.September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt CGIS (ergänzend)	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Gar nicht hungrig	2 (28,6)	1 (20,0)	3 (25,0)
Etwas hungrig	0	0	0
Mäßig hungrig	2 (28,6)	3 (60,0)	5 (41,7)
Sehr hungrig	3 (42,9)	1 (20,0)	4 (33,3)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Gar nicht hungrig	0	0	0
Etwas hungrig	4 (57,1)	3 (60,0%)	7 (58,3)
Mäßig hungrig	2 (28,6)	2 (40,0)	4 (33,3)
Sehr hungrig	0	0	0

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Die Ergebnisse zur Lebensqualität werden im Anhang berichtet.

3.5 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Studie vor. Die mediane Behandlungszeit beträgt 52,2 Wochen. Eine Beobachtung der Sicherheit erfolgte laut Studienunterlagen bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Es ist unklar, wann der Auswertungszeitraum in der Studie RM-493-033 endete. Der Erhebungszeitraum ist variabel zwischen 52 und 56 Wochen beschrieben. Es wird angenommen, dass alle Personen, die in die Übergangsvsiten zur LTE übergangen lediglich bis Woche 52 erhoben wurden. Es ist unklar, wie lange Personen erhoben wurden, die Setmelanotid wegen Überschreitung der Altersgrenze kommerziell erhielten. Auswertungen, bei denen andere erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 52-wöchigen Behandlungsphase, Studie RM-493-033, Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Zusammenfassung der UE	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
<i>Personen mit mindestens einem Ereignis</i>			
UE (ergänzend dargestellt)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	0
SUE	0	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPL: POMC/PCSK1/LEPR; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse

Es traten keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse während der 52-wöchigen Behandlungsphase auf. AESI waren nicht präspezifiziert. Die im EPAR genannten ESI, mit einer Inzidenz von > 10 % werden in der Tabelle 13 genannt.

Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 UE	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
MedDRA-Systemorganklasse			
<i>Preferred Term</i>			
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 ¹⁾	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⁾	1 (14,3)	3 (60,0)	4 (33,3)
Pruritus an der Injektionsstelle ¹⁾	1 (14,3)	3 (60,0)	4 (33,3)
Pyrexie	2 (28,6)	2 (40,0)	4 (33,3)

Studie RM-493-033 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Verfärbung an der Injektionsstelle ¹⁾	2 (28,6)	1 (20,0)	3 (25,0)
Fatigue	2 (28,6)	0	2 (16,7)
Erythema an der Injektionsstelle ¹⁾	0	2 (40,0)	2 (16,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	5 (71,4)	3 (60,0)	8 (66,7)
Erbrechen ¹⁾	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 ¹⁾	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)

¹⁾ Für AESI liegen limitierte Daten für den in der NB relevanten Datenschnitt vor. Die markierten PTs werden durch die EMA als Events of Interest (ESI) bezeichnet und sind im EPAR genannt. Alle ESI, die die Schwelle von 10 % erreichen, werden genannt.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPL: POMC/PCSK1/LEPR MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree™) wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel [9]. Die Bewertung bezieht sich auf die Behandlung von Kindern ab 2 Jahren (und < 6 Jahren). Nach anfänglicher Dosistitration beträgt die einmal täglich zu verabreichende Tagesdosis bei Kindern von 2 bis < 6 Jahren abhängig vom Körpergewicht zwischen 0,5 und 2,5 mg (Abbildung 1).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass in der zulassungsbezüglichen und für die Nutzenbewertung relevanten Studien RM-493-033 die Datenlage aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Personen sehr limitiert ist. Die Studienpopulation (Sicherheitspopulation) umfasst 12 Personen. 7 Personen waren mit einem PPL-Mangel und 5 Personen mit BBS eingeschlossen. Es wurde keine Person mit einem PCSK1 Mangel in die Studie eingeschlossen.

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen stimmen nicht mit der empfohlenen Setmelanotid-Dosierung gemäß Fachinformation (FI) überein. Die mögliche Höchstdosis (bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit) gemäß FI von 2,5 mg ab einem Körpergewicht von ≥ 40 kg wurde in der Studie nicht angeboten und eingesetzt. In die Studie RM-493-033 wurden jedoch auch Kinder mit einem Baselinegewicht von über 40 kg eingeschlossen. Das mediane Ausgangsgewicht (min; max) der gesamten Studienpopulation betrug 38,5 kg (17,8; 69,6). Dabei ist insbesondere ersichtlich, dass mindestens 50% der PPL-Population (N = 7) für die Höchstdosis gemäß FI anhand der Gewichtsdaten (im Median 43 kg) in Frage gekommen wäre. In der BBS-Population (N = 5) lag das Gewicht im Median deutlich niedriger bei etwa 22 kg. Jedoch ist anhand des Maximums von 49 kg auch hier ersichtlich, dass mindestens eine Person für die Höchstdosis gemäß FI in Frage gekommen wäre. Entsprechend kann für einen nicht genau spezifizierten Anteil an Studienteilnehmenden eine Untertherapie vorgelegen haben.

An der Studie RM-493-033 war kein deutsches Studienzentrum beteiligt. Länder- oder regionsspezifische Angaben zu den Studienteilnehmenden konnten nicht identifiziert werden. Knapp 60 % der Studienteilnehmenden waren kaukasischer Abstammung, knapp 10% asiatischer Abstammung und zu den verbleibenden 30% liegen keine näheren Angaben vor. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Zulassungsstudie RM-493-033. Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische, klinische Studie mit einer Dauer von 52 Wochen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern von 2 bis <6 Jahren im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), POMC-/PCSK1-Mangel- oder LEPR-Mangel-Adipositas. In die Studie RM-493-033 wurden Kinder ab einem Alter von 2 Jahren eingeschlossen. Über einen Zeitraum von 2 bis 6 Wochen wurde eine Dosistitration vorgenommen, gefolgt von einer offenen Behandlungsphase, die insgesamt (inklusive der Dosistitration) 52 Wochen umfasste.

Die Studie RM-493-033 wurde in 6 Studienzentren in den 4 Ländern Australien, Großbritannien, Spanien und USA durchgeführt. Die erste Visite des ersten Patienten war im

März 2022. Es wurden insgesamt 12 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 7 mit PPL und 5 mit BBS. Studienende war der Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 18. September 2023. Zu diesem Zeitpunkt hatten 11 Personen die 52-wöchige Behandlungsphase vollendet und eine Person hatte die Studie vorzeitig abgebrochen (letzte Visite zu Woche 8). Anschließend erhielten 8 der 11 Personen Setmelanotid innerhalb von Übergangsvisiten bis zur Initiierung einer LTE. 3 Personen hatten die Altersgrenze zur zuvor bereits bestehenden Zulassung ab 6 Jahren bereits passiert und erhielten Setmelanotid auf kommerziellem Wege außerhalb der Studie.

Es wurde eine Interimsanalyse zum 19. Juli 2023 vorgelegt. Diese sollte gemäß erstmaliger Spezifizierung in SAP Version 4 (21. August 2023) am letzten Studientag bevor die erste Person die erste Übergangsvisiten vor LTE wahrnimmt erfolgen. Die vorliegende Interimsanalyse lag zum einen zeitlich vor der SAP Version 4 und zum anderen waren bereits 6 Personen in Übergangsvisiten. Entsprechend war der Interimsdatenschnitt nicht präspezifiziert und der diesbezügliche Hintergrund ist unklar. Für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird die präspezifizierte finale Analyse zu Studienende. Der Primärer Endpunkt war „BMI“, Sekundäre Endpunkte waren u. a. „Unerwünschte Ereignisse“, Explorative Endpunkte waren „Hüftumfang“, „CGIC und CGIS (Hunger)“, „Lebensqualität“ sowie die Erfassung der „Lebensqualität“ und „Morbidity“ der Betreuungspersonen/Erziehungsberechtigten. Die Auswertung erfolgte ausschließlich deskriptiv. Es erfolgten 3 Protokollamendments nach Einschluss der ersten Person. Durch die Protokolländerungen werden keine bedeutenden Auswirkungen auf die Ergebnisse angenommen.

Das mediane Alter (min; max) der eingeschlossenen Teilnehmenden lag bei 3,5 Jahren (2; 5). Einschlusskriterium war ein Mindestgewicht von 15 kg. Im Median (min; max) lag das Gewicht zu Baseline bei 38,5 kg (17,8; 69,6). Es waren mit n = 5 weiblichen und n=7 männlichen Teilnehmenden mehr männliche Personen in die Studie eingeschlossen. Vom Genotyp her hatten 5 Personen eine Mutation in einem der BBS-Gene, 3 Personen im POMC-Gen und 4 Personen in Genen, die für den Leptinrezeptor kodieren. Es wurde keine Person eingeschlossen mit einem Defekt im PCSK1-Gen, weshalb für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen. Adipositas war ein Einschlusskriterium und definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 97 -zigste Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht. Eine Adipositas in der medizinischen Vorgeschichte wurde nur bei einer Person in der BBS Gruppe (20 %) und bei 4 Personen (57 %) in der PPL Gruppe dokumentiert. Im Median lagen die Kinder zu Studieneinschluss im BMI bei 28,7 (19,3; 42,5). Der BMI war dabei in der PPL Gruppe höher als in der BBS Gruppe. Die BMI-Werte deuten darauf hin, dass bei nahezu allen Kindern eine Adipositas vorlag, was den Einschlusskriterien entspricht. Die Angaben zur Adipositas in der medizinischen Vorgeschichte, welche nur bei 5 von 12 Personen berichtet ist, kann daher nicht nachvollzogen werden.

Falls es während der Studie zu einer Gewichtsreduktion unter 15 kg kam, wurde der Gesundheitsstatus der betroffenen Person von Prüfarzt/Prüfärztin und Sponsor diskutiert, gefolgt von einer gemeinsamen Entscheidung ob die Behandlung mit Setmelanotid vorübergehend auszusetzen ist oder nicht. Angaben zu Dosisanpassungen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden und auch keine weiteren Informationen ob dies bei Personen in der Studie eintraf. Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation im Laufe der Studie. Inwieweit Glucocorticoide (bei ca. 42 %) in einer Dauer und Dosierung eingesetzt wurden, die möglicherweise als Nebenwirkung eine Gewichtszunahme begünstigt, lässt sich anhand der Angaben nicht beurteilen. Wesentliche Protokollverletzungen, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, traten jedoch nach Angaben im EPAR nicht auf.

Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, kann eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Darüber hinaus sind die sehr kleinen Stichprobengrößen zu beachten. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studien RM-493-033 auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der 52-wöchigen Beobachtungszeit in der Studie RM-493-033 wurden keine Todesfälle berichtet.

4.4 Morbidität

Der pU reicht in der Kategorie Morbidität Ergebnisse zu folgenden Endpunkten ein: „BMI“, „Hüftumfang“, „CGIS“, „CGIC“, „WPAI“ und „ZBI“. Die Endpunkte „WPAI“, und „ZBI“ wurden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt (Erhebung der Morbidität der Erziehungsberechtigten/Betreuenden). In der Studie RM-493-033 wurde außerdem der Endpunkt „ASQ-3“ erhoben, der im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt wird.

Der Endpunkt BMI wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt „Hüftumfang“ wurde in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Endpunkte „CGIS“ und „CGIC“ wurden in der vorliegenden Operationalisierung mit unklarer patientenrelevant eingeschätzt. Ergebnisse zum „CGIS“ werden ergänzend dargestellt. Ergebnisse zum „CGIC“ werden wegen zusätzlichen Validitätseinschränkungen aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass keine Selbsteinschätzung durch die Patientin / den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die jeweilige Betreuungsperson (CGIS/CGIC) erfolgt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

BMI (z-Score)

Zu Beginn der Studie lag der BMI-z in der Gesamtpopulation der Studie RM-493-033 im Median ca. 7 SD über dem Bevölkerungsdurchschnitt der WHO Child Growth Standard 2007 Referenzpopulation. Über 52 Wochen zeigt sich eine Änderung des medianen BMI-z von -3 SD, was ca. 40 % entspricht. Die Änderung ist in der PPL-Population stärker als in der BBS-Population, welche bereits zu Baseline höhere mediane BMI-z Scores aufwies (9,3) als die BBS-Population (4,4).

Der Effekt von Setmelanotid auf den BMI kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ und zum „PROMIS Global health questionnaire“ vor. Ergebnisse zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ werden aufgrund von fehlender Validierung in der Population des AWG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.3.3). Die Ergebnisse werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Der Endpunkt „PROMIS Global health questionnaire“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt, da die Erhebung der Lebensqualität für die Erziehungsberechtigten/Betreuenden erfolgte.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.6 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Studie vor. Die mediane Behandlungszeit betrug 52,2 Wochen. Eine Beobachtung der Sicherheit erfolgte laut Studienunterlagen bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Es ist unklar, wann der Auswertungszeitraum in der Studie RM-493-033 endete. Der Erhebungszeitraum ist variabel zwischen 52 und 56 Wochen beschrieben. Es wird angenommen, dass alle Personen, die in die Übergangsvsiten zur LTE übergingen lediglich bis Woche 52 erhoben wurden. Es ist unklar, wie lange Personen erhoben wurden, die Setmelanotid wegen Überschreitung der Altersgrenze kommerziell erhielten.

Insgesamt zeigen alle Personen ein UE, jedoch traten weder schwere noch schwerwiegende UE mindestens während der 52-wöchigen Beobachtungszeit auf. Die häufigsten UE (PTs) waren dabei (>40 %): „Nasopharyngitis“, „Hyperpigmentierung der Haut“ und „Erbrechen“. Inwieweit „Erbrechen“, aufgetreten mindestens 1x bei ca. 58 % der Studienteilnehmenden innerhalb von 52 Wochen Beobachtung, möglicherweise eine Appetit- bzw. Gewichtsabnahme begünstigte, lässt sich anhand der Angaben nicht beurteilen. In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten bei fast allen Personen (92 %) UEs auf.

Die EMA schreibt, dass die Sicherheitsdaten aus der klinischen Phase-3-Studie RM-493-033 mit 12 PPL- und BBS-Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren zeigten, dass Setmelanotid im Allgemeinen gut vertragen wurde. Das in dieser niedrigeren Altersgruppe beobachtete Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil und den potenziellen Risiken von Setmelanotid. In der Hauptstudie RM-493-033 traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Die langfristige Sicherheit soll gemäß EMA im Rahmen eines Registers weiter beobachtet werden [2].

Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass einige der beobachteten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung widerspiegeln. Dies trifft beispielsweise auf die PTs „Störung des Appetit“ und „Gesteigertes Durstgefühl“ zu.

Der Effekt von Setmelanotid auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohem Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Setmelanotid ist zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel. Die Bewertung bezieht sich auf Kinder ab 2 Jahren (und < 6 Jahren). Die Nutzenbewertung von Setmelanotid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie RM-493-033. Es handelt sich bei der Studie RM-493-033 um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsphase.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

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

Tabelle 14 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RM-493-033

Studie RM-493-033 Darstellung der Ergebnisse	Setmelanotid N = 12	
Mortalität		
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle ²⁾	12	0
Morbidität		
BMI (z-Score)	<i>N¹⁾</i>	<i>MW (SD) Median (min; max)</i>
Baseline	12	8,03 (4,44) 7,09 (2,64; 17,2)
Woche 52 Absolute Veränderung zu Baseline	11	-3,43 (2,53) -3,08 (-6,97; 0,22)
Woche 52 Prozentuale Veränderung zu Baseline	11	-43,5 (25,6) -40,2 (-83,2; 5,13)
Sicherheit³⁾	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	12	0
SUE, n (%)	12	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	12	0

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Eine Person brach die Studie ab und hatte zu Woche 8 ihre letzte Visite (lost to FU).

²⁾ Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheit erfasst.

³⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UEs nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis;

Referenzen

1. **Erickson W, Lee C, von Schrader S.** Prevalence: quick fact; the percentage of non-institutionalized males or females with any disability, all ages, all races, regardless of ethnicity, across all levels of education in the United States was 13.5% in 2023. Disability statistics from the American Community Survey (ACS) [online]. Ithaca (USA): Cornell University Yang-Tan Institute (YTI); 2025. [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://disabilitystatistics.org/acs-custom>.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Imcivree (Setmelanotide): European public assessment report EMEA/H/C/005089/0000 [online]. 27.06.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf-0.
3. **Forsythe E, Mallya UG, Yang M, Huber C, Cala ML, Greatsinger A, et al.** Caregiver burden in Bardet-Biedl syndrome: findings from the CARE-BBS study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):181.
4. **Kallen MA, Lai JS, Blackwell CK, Schuchard JR, Forrest CB, Wakschlag LS, et al.** Measuring PROMIS global health in early childhood. *J Pediatr Psychol* 2022;47(5):523-533.
5. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global perceived effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.
6. **National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), North American Association for the study of Obesity.** The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults [online]. 10.2000. Bethesda (USA): NIH; 2000. [Zugriff: 14.05.2025]. (NIH publication 00-4084). URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
7. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
8. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-79.
9. **Rhythm Pharmaceuticals.** Imcivree 10 mg/ml Injektionslösung [online]. 26.07.2024. Frankfurt/Main. [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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, clinical study report [unveröffentlicht]. 04.03.2024.
11. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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, CSR section 14 table [unveröffentlicht]. 10.01.2024.

12. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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, statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 21.08.2023.
13. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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, study protocol [unveröffentlicht]. 01.03.2021.
14. **Rhythm Pharmaceuticals.** 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; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 11.10.2023.
15. **Rhythm Pharmaceuticals Netherlands.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Setmelanotid (Imcivree), 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 [unveröffentlicht]. 15.02.2025.
16. **Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L.** ASQ-3 Technical report [online]. Baltimore (USA): Brookes; 2009. [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://agesandstages.com/wp-content/uploads/2017/05/ASQ-3-Technical-Appendix_web.pdf.
17. **U. S. Center for Disease Control and Prevention (CDC).** National Center for Health Statistics: CDC growth charts [online]. 02.09.2024. Atlanta (USA): CDC. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm>.
18. **U. S. Department of Health and Human Services.** Global health measure differences: a brief guide to differences between the PROMIS global health instruments [online]. Evanston (USA): Northwestern University; 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/Differences_Between_PROMIS_Measures/PROMIS_Global_Health_Measure_Differences.pdf.
19. **United States Census Bureau.** Demographic overview: population estimates and projections for 227 countries and equivalent areas, plus 16,919 subnational areas [online]. In: International database (IDB): world population estimates and projections. 11.2024. Washington (USA): United States Census Bureau. [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.census.gov/data-tools/demo/idb/#/table?dashboard_page=country&COUNTRY_YR_ANIM=2025&menu=tableViz.
20. **World Health Organisation (WHO).** Body mass index-for-age (BMI-for-age) [online]. Genf (SUI): WHO. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>.

Anhang

ASQ-3

Tabelle 15: ASQ-3 Baseline und Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt ASQ-3 ¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Kommunikation			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Above ²⁾	6/7 (85,7)	2/5 (40)	8/12 (66,7)
Monitor	0/7	1/5 (20)	1/12 (8,3)
Below	1/7 (14,3)	2/5 (40)	3/12 (25)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Above ²⁾	5/7 (71,4)	2/5 (40)	7/12 (58,3)
Monitor	0/7	1/5 (20)	1/12 (8,3)
Below	1/7 (14,3)	2/5 (40)	3 /12 (25)
Feinmotorik			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Above ²⁾	5/7 (71,4)	2/5 (40)	7/12 (58,3)
Monitor	1/7 (14,3)	2/5 (40)	3/12 (25)
Below	1/7 (14,3)	1/5 (20)	2/12 (16,7)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Above ²⁾	4/7 (57,1)	3/5 (60)	7/12 (58,3)
Monitor	0/7	0/5	0/12
Below	2/7 (28,6)	2/5 (40)	4/12 (33,3)
Grobmotorik			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Above ²⁾	1/7 (14,3)	0/5	1/12 (8,3)
Monitor	0/7	0/5	0/12
Below	6/7 (85,7)	5/5 (100)	11/12 (91,7)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Above ²⁾	4/7 (57,1)	1/5 (20)	5/12 (41,7)
Monitor	0/7	2/5 (40)	2/12 (16,7)
Below	2/7 (28,6)	2/5 (40)	4/12 (33,3)
persönlich-sozial			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Above ²⁾	4/7 (57,1)	2/5 (40)	6/12 (50)
Monitor	2/7 (28,6)	0/5	2/12 (16,7)
Below	1/7 (14,3)	3/5 (60)	4/12 (33,3)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Above ²⁾	6/7 (85,7)	3/5 (60)	9/12 (75)
Monitor	0/7	0/5	0/12
Below	0/7	2/5 (40)	2/12 (16,7)
Lösung von Problemen			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Above ²⁾	4/7 (57,1)	3/5 (60)	7/12 (58,3)

Studie RM-493-033 Endpunkt ASQ-3 ¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Kommunikation			
Monitor Below	1/7 (14,3) 2/7 (28,6)	0/5 2/5 (40)	1/12 (8,3) 4/12 (33,3)
Studienwoche 52, n (%) Above ²⁾	6 (85,7) 5/7 (71,4)	5 (100) 3/5 (60)	11 (91,7) 8/12 (66,7)
Monitor Below	1/7 (14,3) 0/7	0/5 2/5 (40)	1/12 (8,3) 2/12 (16,7)

¹⁾ Bei Patienten, die im Alter zwischen 2 und 3 Jahren in die Studie aufgenommen werden, sollte der ASQ-3 zu Baseline, Woche 28 und zu EOT durchgeführt werden. Bei Patienten, die im Alter zwischen 3 und 6 Jahren in die Studie aufgenommen werden, sollte der ASQ-3 nur zu Baseline und EOT durchgeführt werden.

²⁾ Ein Wert von weniger als 2 SD unter dem Mittelwert wird als „Below“ definiert, welche die Notwendigkeit weiterer ärztlicher Untersuchungen zur Feststellung eines Förderbedarfs anzeigt. Werte zwischen 2 SD unter dem Mittelwert und 1 SD unter dem Mittelwert werden als „Monitor“ definiert, für welche ein erneutes Screening empfohlen wird. Mit „Above“ werden Werte ab >1 SD unter dem Mittelwert definiert. Sie deuten darauf hin, dass die Entwicklung des Kindes planmäßig verläuft.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

*Tabelle 16: Änderung des ASQ-3 (Shifttable) über 52 Wochen in der Studie RM-493-033;
Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation*

Studie RM-493-033 Endpunkt ASQ-3 ¹⁾	Setmelanotid		Baseline Response, n (%)		
			Above ²⁾	Monitor ²⁾	Below ²⁾
Kommunikation					
Woche 52	PPL (n=7)	Above ²⁾ Monitor Below	5/7 (71,4) 0/7 0/7	0/7 0/7 0/7	0/7 0/7 1/7 (14,3)
	BBS (n=5)	Above ²⁾ Monitor Below	2/5 (40) 0/5 0/5	0/5 1/5 (20) 0/5	0/5 0/5 2/5 (40)
	Total (n=12)	Above ²⁾ Monitor Below	7/12 (58,3) 0/12 0/12	0/12 1/12 (8,3) 0/12	0/12 0/12 3/12 (25)
Feinmotorik					
Woche 52	PPL (n=7)	Above ²⁾ Monitor Below	4/7 (57,1) 0/7 0/7	0/7 0/7 1/7 (14,3)	0/7 0/7 1/7 (14,3)
	BBS (n=5)	Above ²⁾ Monitor Below	2/5 (40) 0/5 0/5	1/5 (20) 0/5 1/5 (20)	0/5 0/5 1/5 (20)
	Total (n=12)	Above ²⁾ Monitor Below	6/12 (50) 0/12 0/12	1/12 (8,3) 0/12 2/12 (16,7)	0/12 0/12 2/12 (16,7)
Grobmotorik					

Studie RM-493-033 Endpunkt ASQ-3 ¹⁾	Setmelanotid		Baseline Response, n (%)		
			Above ²⁾	Monitor ²⁾	Below ²⁾
Woche 52	PPL (n=7)	Above ²⁾ Monitor Below	1/7 (14,3) 0/7 0/7	0/7 0/7 0/7	3/7 (42,9) 0/7 2/7 (28,6)
	BBS (n=5)	Above ²⁾ Monitor Below	0/5 0/5 0/5	0/5 0/5 0/5	1/5 (20) 2/5 (40) 2/5 (40)
	Total (n=12)	Above ²⁾ Monitor Below	1/12 (8,3) 0/12 0/12	0/12 0/12 0/12	4/12 (33,3) 2/12 (16,7) 4/12 (33,3)
persönlich-sozial					
Woche 52	PPL (n=7)	Above ²⁾ Monitor Below	3/7 (42,9) 0/7 0/7	2/7 (28,6) 0/7 0/7	1/7 (14,3) 0/7 0/7
	BBS (n=5)	Above ²⁾ Monitor Below	2/5 (40) 0/5 0/5	0/5 0/5 0/5	1/5 (20) 0/5 2/5 (40)
	Total (n=12)	Above ²⁾ Monitor Below	5/12 (41,7) 0/12 0/12	2/12 (16,7) 0/12 0/12	2/12 (16,7) 0/12 2/12 (16,7)
Lösung von Problemen					
Woche 52	PPL (n=7)	Above ²⁾ Monitor Below	4/7 (57,1) 0/7 0/7	0/7 0/7 0/7	1/7 (14,3) 1/7 (14,3) 0/7
	BBS (n=5)	Above ²⁾ Monitor Below	3/5 (60) 0/5 0/5	0/5 0/5 0/5	0/5 0/5 2/5 (40)
	Total (n=12)	Above ²⁾ Monitor Below	7/12 (58,3) 0/12 0/12	0/12 0/12 0/12	1/12 (8,3) 1/12 (8,3) 2/12 (16,7)

¹⁾ Bei Personen, die im Alter zwischen 2 und 3 Jahren in die Studie aufgenommen werden, sollte der ASQ-3 zu Baseline, Woche 28 und zu EOT durchgeführt werden. Bei Patienten, die im Alter zwischen 3 und 6 Jahren in die Studie aufgenommen werden, sollte der ASQ-3 nur zu Baseline und EOT durchgeführt werden.

²⁾ Ein Wert von weniger als 2 SD unter dem Mittelwert wird als „Below“ definiert, welche die Notwendigkeit weiterer ärztlicher Untersuchungen zur Feststellung eines Förderbedarfs anzeigt. Werte zwischen 2 SD unter dem Mittelwert und 1 SD unter dem Mittelwert werden als „Monitor“ definiert, für welche ein erneutes Screening empfohlen wird. Mit „Above“ werden Werte ab >1 SD unter dem Mittelwert definiert. Sie deuten darauf hin, dass die Entwicklung des Kindes planmäßig verläuft.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

PARCAT2	PARAM	Referral Cutoff	Monitoring zone Cutoff
30 Month Questionnaire	Communication - 30	33.30	43.56
36 Month Questionnaire	Communication - 36	30.99	41.43
42 Month Questionnaire	Communication - 42	27.06	38.54
48 Month Questionnaire	Communication - 48	30.72	41.82
54 Month Questionnaire	Communication - 54	31.85	42.82
60 Month Questionnaire	Communication - 60	33.19	42.80
30 Month Questionnaire	Gross Motor - 30	36.14	44.84
36 Month Questionnaire	Gross Motor - 36	36.99	45.84
42 Month Questionnaire	Gross Motor - 42	36.27	45.15
48 Month Questionnaire	Gross Motor - 48	32.78	42.74
54 Month Questionnaire	Gross Motor - 54	35.18	44.58
60 Month Questionnaire	Gross Motor - 60	31.28	41.72
30 Month Questionnaire	Fine Motor - 30	19.25	33.02
36 Month Questionnaire	Fine Motor - 36	18.07	32.57
42 Month Questionnaire	Fine Motor - 42	19.82	33.68
48 Month Questionnaire	Fine Motor - 48	15.81	30.58
54 Month Questionnaire	Fine Motor - 54	17.32	31.72
60 Month Questionnaire	Fine Motor - 60	26.54	39.05
30 Month Questionnaire	Problem Solving - 30	27.08	38.63
36 Month Questionnaire	Problem Solving - 36	30.29	41.13
42 Month Questionnaire	Problem Solving - 42	28.11	39.82
48 Month Questionnaire	Problem Solving - 48	31.3	42.04
54 Month Questionnaire	Problem Solving - 54	28.12	39.68
60 Month Questionnaire	Problem Solving - 60	29.99	41.29
30 Month Questionnaire	Personal - Social - 30	32.01	41.94
36 Month Questionnaire	Personal - Social - 36	35.33	44.07
42 Month Questionnaire	Personal - Social - 42	31.12	41.25
48 Month Questionnaire	Personal - Social - 48	26.6	38.47
54 Month Questionnaire	Personal - Social - 54	32.33	42.55
60 Month Questionnaire	Personal - Social - 60	39.07	46.96

Abbildung 2 Grenzwerte des ASQ-3 anhand der SD bemessen an einer Referenzpopulation

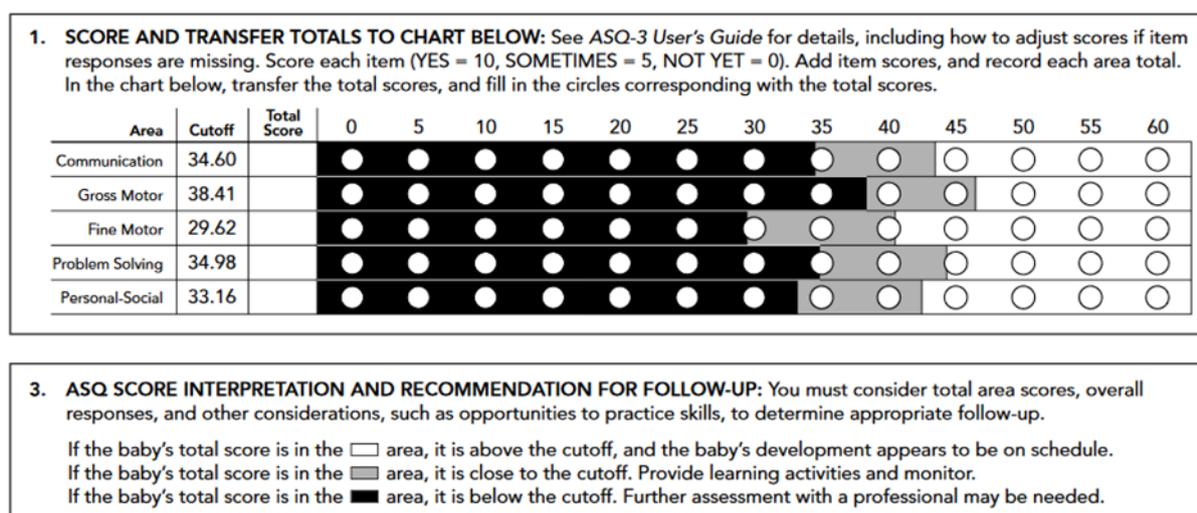


Abbildung 3 Auswertung eines ASQ-3-Fragebogens mit Darstellung der Monitoring Zone (Monitor) in grau und Referral Zone (Below) in schwarz. Version unbekannt

CGIS (ergänzend)

Tabelle 17 Änderung des CGIS (Shifftable) über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt CGIS	Setmelanotid	Response	Baseline Response n (%)				Total
			Gar nicht hungrig	Etwas hungrig	Mäßig hungrig	Sehr hungrig	
Woche 52	PPL (n=7)	Gar nicht hungrig	0	0	0	0	0
		Etwas hungrig	1 (14,3)	0	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
		Mäßig hungrig	1 (14,3)	0	0	1 (14,3)	2 (28,6)
		Sehr hungrig	0	0	0	0	0
		Total	2 (28,6)	0	1 (14,3)	3 (42,9)	6 (85,7)
	BBS (n=5)	Gar nicht hungrig	0	0	0	0	0
		Etwas hungrig	1 (20,0)	0	2 (40,0)	0	3 (60,0)
		Mäßig hungrig	0	0	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
		Sehr hungrig	0	0	0	0	0
		Total	1 (20,0)	0	3 (60,0)	1 (20,0)	5 (100)
	Total (n=12)	Gar nicht hungrig	0	0	0	0	0
		Etwas hungrig	2 (16,7)	0	3 (25)	2 (16,7)	7 (58,3)
		Mäßig hungrig	1 (8,3)	0	1 (8,3)	2 (16,7)	4 (33,3)
		Sehr hungrig	0	0	0	0	0
Total		3 (25)	0	4 (33,3)	4 (33,3)	11 (91,7)	

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

CGIC

Tabelle 18: CGIC Woche 52 in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt CGIS ¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
Viel weniger hungrig	5 (71,4)	2 (40,0)	7 (58,3)
Etwas weniger hungrig	1 (14,3)	2 (40,0)	3 (25)
Keine Veränderung des Hungerverhaltens	0	0	0
Etwas hungriger	0	0	0
Viel hungriger	0	1 (20,0)	1 (8,3)

¹⁾ Der CGIC wurde erhoben zu Woche 8, 12, 16, 20 (alle 4 Wochen) und zu Woche 28, 36 und 44 (alle 8 Wochen).

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

PROMIS Global health parent proxy questionnaire

Tabelle 19: Änderung des PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogens über 52 Wochen in der Studie RM-493-033; Datenschnitt 18. September 2023; Sicherheitspopulation

Studie RM-493-033 Endpunkt PROMIS Global Health Parent Proxy¹⁾	Setmelanotid PPL (n=7)	Setmelanotid BBS (n=5)	Setmelanotid Total (N=12)
Baseline, n (%) MW (SD) Median (min; max)	7 (100) 22,7 (3,90) 24,0 (16,0; 27,0)	5 (100) 24,0 (2,24) 24,0 (21,0; 27,0)	12 (100) 23,3 (3,25) 24,0 (16,0; 27,0)
Studienwoche 52, n (%) MW (SD) Median (min; max)	6 (85,7) 28,2 (1,17) 28,0 (27,0; 30,0)	5 (100) 24,0 (2,83) 25,0 (19,0; 26,0)	11 (91,7) 26,3 (2,94) 27,0 (19,0; 30,0)
Änderung Studienwoche 52 versus Baseline, n (%) MW (SD) Median (min; max)	6 (85,7) 5,67 (4,50) 4,00 (1,00; 13,0)	5 (100) 0,00 (2,92) 0,00 (-4,00; 4,00)	11 (91,7) 3,09 (4,72) 3,00 (-4,00; 13,00)

¹⁾ Es können Werte zwischen 7 und 35 angenommen werden. Ein höherer Werte entspricht einer besseren Lebensqualität.

Abkürzungen: BBS: Bardet-Biedl Syndrom; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

PROMIS Parent Proxy Scale v1.0 – Global Health 7		
Scale Conversion Table for first 7 Items		
Raw Score	T-score	SE*
7	14.7	2.9
8	15.3	3.1
9	16	3.2
10	16.9	3.4
11	18.1	3.6
12	19.4	3.7
13	21	3.8
14	22.7	3.8
15	24.4	3.7
16	26.1	3.7
17	27.7	3.7
18	29.4	3.8
19	31.2	3.8
20	32.9	3.8
21	34.6	3.8
22	36.2	3.8
23	37.9	3.9
24	39.7	4
25	41.7	4
26	43.6	3.9
27	45.4	3.8
28	47.3	3.9
29	49.3	4.1
30	51.8	4.4
31	54.5	4.7
32	57.3	5
33	60.2	5.4
34	63.2	6
35	66.1	6.5

*SE = Standard Error on T-score metric

Abbildung 4: Umrechnungstabelle für PROMIS Global Health Parent Proxy Gesamtscore auf T-Score.