

Medicinrådets anbefaling
vedrørende setmelanotid til
behandling af svær overvægt
og appetitkontrol i forbindelse
med genetisk bekræftet
Bardet-Biedls syndrom (BBS)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 20. marts 2024

Ikrafttrædelsesdato 20. marts 2024

Dokumentnummer 191424

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Setmelanotid (Imcivree)

Indikation Behandling af svær overvægt og appetitkontrol associeret med bekræftet Bardet-Biedls syndrom hos voksne og børn ≥ 6 år

Lægemiddelfirma Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

ATC-kode A08AA12

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 28. april 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 29. september 2023

Rådets anbefaling 20. marts 2024

Sagsbehandlingstid 173 dage (24 uger og 5 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende medfødte stofskiftesygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** setmelanotid til behandling af svær overvægt og manglende appetitkontrol associeret med bekræftet Bardet-Biedls syndrom hos voksne og børn ≥ 6 år.

Bardet-Biedls syndrom er en kompleks sygdom med mange alvorlige symptomer, bl.a. nyreproblemer, synstab og nedsat kognitiv funktion. De fleste patienter med Bardet-Biedls syndrom lider desuden af en konstant og umættelig sultfølelse (hyperfagi) og svær overvægt.

Behandling med setmelanotid medfører, at nogle patienter opnår et vægttab, som dog er yderst begrænset for de fleste patienter (mindre end 5 % efter 3 måneders behandling). Det er ikke dokumenteret, om setmelanotid kan reducere hyperfagisk adfærd.

Den hyppigste bivirkning ved behandling med setmelanotid er hyperpigmentering af huden. Der er rapporteret meget få alvorlige bivirkninger ved behandlingen.

Setmelanotid er et meget dyrt lægemiddel, og behandlingen forventes at være livslang. Medicinerådet vurderer derfor, at prisen er urimelig høj i forhold til den begrænsede dokumenterede effekt af lægemidlet.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 21. marts 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet setmelanotid til behandling af patienter med Bardet-Biedls syndrom (BBS) og samtidig svær overvægt.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Overvægt associeret med Bardet-Biedls syndrom

BBS er en sjælden genetisk sygdom (ciliopati), hvor medfødte fejl i BBS-generne fører til nedsat ciliefunktion. Cilier er små fimrehår, der sidder sammen på de fleste celler i kroppen og fungerer som cellens antenner, der registrerer ændringer i omgivelserne. Normal funktion af disse cilier er en forudsætning for mange fysiologiske funktioner. Der fødes ca. 0-2 børn om året med BBS i Danmark, og prævalensen anslås til ca. 1:60.000.

Symptomerne ved BBS er omfattende, komplekse og indgribende. Symptomerne indebærer udviklingshæmning, tidligt indsættende synsnedsættelse og blindhed, kronisk nyresygdom og svær overvægt med flere følgesygdomme såsom type 2 sukkersyge, hjerte-kar-sygdomme og bevægeapparatsrelaterede gener. De fleste patienter oplever synsnedsættelse og blindhed i 20-30-årsalderen, ca. 30-40 % af patienterne udvikler kronisk nyresygdom, og ca. 60 % har nedsat kognitiv funktion.

Svær overvægt påvirker 70-90 % af patienterne med BBS, og mange patienter har et body mass index (BMI) over 40. Spædbørn med BBS fødes med normal kropsvægt, men de fleste tager kraftigt på i løbet af de første leveår, og overvægt eller svær overvægt indtræder ofte inden for barnets første 3 leveår. Svær overvægt kan i sig selv påvirke patienterne, både pga. øget risiko for følgesygdomme, nedsat funktionsevne og overordnet nedsat helbredsrelateret livskvalitet. Svær overvægt hos patienter med BBS kan skyldes nedsat aktivitet kombineret med metaboliske ændringer og hyperfagi (konstant og umættelig sultfølelse). Hyperfagi er en selvstændig faktor, der ofte påvirker både patienterne og deres pårørende, da patienten ofte er på konstant jagt efter mad.

Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree) er indiceret til behandling af svær overvægt og appetitkontrol hos patienter ≥ 6 år med genetisk bekræftet BBS. Setmelanotid er et syntetisk peptid, der aktiverer melanocortin receptor-4, hvilket reducerer appetitten og øger det metaboliske energiforbrug. Setmelanotid har ingen sygdomsmodificerende effekt og påvirker ikke direkte andre symptomer ved BBS.

Setmelanotid administreres som en subkutan injektion én gang dagligt. Dosis øges gradvist fra 1 mg dagligt til 3 mg dagligt, hvis patienten tåler dette. Behandlingen er potentielt livslang.



Nuværende behandling i Danmark

Den primære behandling af overvægt ved BBS er diæt og motion. Motion kan besværliggøres af patienternes øvrige BBS-symptomer, hovedsageligt nedsat syn og nedsat kognitiv funktion, mens en restriktiv diæt er svær at overholde grundet den umættelige sultfølelse. Farmakologisk behandling anvendes ikke som standardbehandling i dag.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af setmelanotid er undersøgt i studiet RM-493-023, som var et delvist placebokontrolleret, randomiseret fase III-studie, der blev udført på tværs af 12 behandelende centre i USA, Canada, England, Frankrig og Spanien.

Studiet inkluderede 16 voksne og 16 børn (6 til 17 år) med BBS, der ved inklusion havde moderat til svær overvægt defineret som BMI ≥ 30 kg/m² (for patienter ≥ 16 år) eller kropsvægt > 97 percentil ift. vækstkurver for alder og køn (for børn mellem 6 og 15 år).

Studiet indeholdt en placebokontrolleret periode på 14 uger. Herefter blev alle patienter behandlet med setmelanotid (open-label) indtil i alt 52 ugers behandling med setmelanotid. Alle primære og hierarkisk definerede sekundære effektmål i studiet var baseret på 52 ugers behandling, dvs. uden placebokontrol. Studiets effektmål omhandlede primært vægttab (absolut og relativt vægttab, BMI og BMI z-score for børn). Derudover blev patienternes subjektive sultfølelse målt ved '*daily hunger score*', men der blev ikke anvendt noget valideret værktøj til at måle hyperfagisk adfærd.

Medicinrådet lægger hovedsageligt vægt på effektmål opgjort efter 14 ugers behandling, da disse er de eneste kontrollerede data. Efter 14 ugers behandling var det gennemsnitlige vægttab justeret for placebo for voksne patienter -3,6 %-point, svarende til et gennemsnitligt vægttab på ca. 5 kg. Det tilsvarende resultat målt ved BMI var -4,5 %-point. Begge resultater var statistisk signifikante, men vægttabet var lavere, end hvad der betegnes som et klinisk respons ved farmakologisk behandling af overvægt ifølge den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab (minimum 5 % efter 3 måneder). Effekten på børn blev målt ved BMI z-scoren. Denne blev reduceret med 0,32 point efter 14 uger.

'*Daily hunger score*' blev kun målt i patienter på minimum 12 år, som ikke havde nedsat kognitiv funktion (hhv. 6 patienter behandlet med setmelanotid og 12 patienter behandlet med placebo). Den placebojusterede effekt på '*daily hunger score*' var -14,4 %-point efter 14 ugers behandling, men effekten var ikke statistisk signifikant. En eventuel effekt på '*daily hunger score*' kan ikke tolkes som en effekt på patienternes eventuelle hyperfagi, og der er ingen dokumentation i studiet for, at hyperfagi reduceres.

Setmelanotid medførte alvorlige uønskede hændelser hos knap 6 % af patienterne, og knap 12 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. Den hyppigste uønskede hændelse var hyperpigmentering i huden (ca. 60 % af patienterne), men dette opleves sjældent som et problem for patienterne. EMA er opmærksom på en mulig risiko for udvikling af melanom samt en kendt risiko for depression og i sjældne tilfælde selvmordstanker. Der er ikke observeret nogen tilfælde af melanom i det



samlede udviklingsprogram for setmelanotid (i alt data fra 561 patienter), men depression er registreret i ca. 3,9 % af patienterne.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse, som estimerer sundhedsgevinster relateret til setmelanotids evne til at reducere patientens vægt og til at reducere patientens hyperfagi-niveau.

Modellen tager udgangspunkt i baselinekarakteristika fra studie RM-493-023, herunder specifikt data vedrørende fordelingen af patienter på tværs af BMI/BMI z-scores. Ansøger bruger ikke data fra RM-493-023 til beregningerne af nytteværdi i den sundhedsøkonomiske model. I stedet benyttes et vignette-studie og eksterne litterære kilder som udgangspunkt for beregning af nytteværdier. Der er ikke anvendt danske præferencevægte i forbindelse med beregningen.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse afspejler kun setmelanotids effekt på overvægt og udelukker derfor setmelanotids evne til at reducere patientens hyperfagi-niveau. De inkrementelle omkostninger ved behandling med setmelanotid er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er [redacted]. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Er analysen udført med apotekernes indkøbspris (AIP), bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 26,7 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 22,9 mio. DKK pr. vundet QALY.

Resultaterne er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder, herunder er antagelserne i modelstrukturen vedrørende setmelanotids evne til at ændre på patientens hyperfagi-niveau af afgørende karakter, mens størrelsesordenen af reduktionen i hyperfagi-niveau er sekundær.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Setmelanotid	Standardbehandling	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	2.049.819	[redacted]
Totale leveår	22,6	21,8	0,8
Totale QALY	[redacted]	4,3	[redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 39.970.411	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 21.512.144	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	

SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at der årligt vil være op til 100 personer, som kandiderer til behandling med setmelanotid. Anvendelse af setmelanotid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel A. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 166 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Overvægt associeret med Bardet-Biedls syndrom	11
1.3	Setmelanotid.....	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	RM-493-023	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	26
2.4.3	Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år)	27
2.4.4	Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion	28
2.4.5	Absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år)	29
2.4.6	Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år).....	30
2.4.7	Absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år)	31
2.4.8	Absolut ændring ift. baseline i PedsQL eller (IWQOL-Lite) efter 14 og 52 ugers behandling.....	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1	Analyseperspektiv.....	37
3.2	Model.....	37
3.2.1	Modellering af setmelanotids effekt på BMI/ BMI z-score	39
3.2.2	Modellering af setmelanotids effekt på hyperfagi.....	39
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	40
3.3.1	Nytteværdi for BMI-relaterede helbredsstadier	41



3.3.2	Nytteværdier for hyperfagi	41
3.3.3	Fald i nytteværdi for overvægtsrelaterede komorbiditeter	42
3.3.4	Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger	43
3.4	Omkostninger	44
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	44
3.4.2	Administrationsomkostninger	46
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	46
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	46
3.4.5	Patientomkostninger	46
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6	Resultater	47
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48
4.	Budgetkonsekvenser	52
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	52
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	52
5.	Diskussion	53
6.	Referencer	54
7.	Sammensætning af fagudvalg	58
8.	Versionslog	59
9.	Bilag	60
9.1	Bilag 1 – Vignette-studie til estimering af fald i nytteværdi forbundet med hyperfagi	60



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 58.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BBS:	Bardet-Biedls syndrom
BMI:	<i>Body mass index</i>
BMI z:	<i>Body mass index – standard deviation</i>
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IWQOL:	<i>Impact of Weight on Quality of Life</i>
MC4R:	Melanocortin receptor 4
PedsQL:	<i>Paediatric Quality of Life Inventory</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
WHO:	<i>World Health Organization</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet setmelanotid til behandling af patienter med svær overvægt og Bardet-Biedls syndrom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Rhythm Pharmaceuticals.

Rhythm Pharmaceuticals fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 2. september 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Overvægt associeret med Bardet-Biedls syndrom

Bardet-Biedls syndrom (BBS) er en genetisk sygdom, hvor patienten har en defekt i et af generne, der koder for BBS-proteinerne. BBS-proteinerne er involveret i funktionen af primær cilier, hvorved et manglende eller defekt BBS-protein kan medføre, at ciliefunktionen nedsættes (ciliopati) [1]. Primær cilier er involveret i en bred vifte af intracellulære signalerings- og trafikerings-processer og er afgørende for, at flere af cellernes receptorsystemer fungerer korrekt. Derfor kan ciliopatier resultere i meget forskellige symptomer af forskellig alvorlighed.

Prævalensen i Danmark er ca. 1:60.000, og der fødes ca. 0-2 børn om året med BBS. Ca. halvdelen af patienterne diagnosticeres, inden de er ca. 6 år gamle, og næsten alle diagnosticeres, inden de bliver 18 år [11]. Medicinrådet er ikke bekendt med det præcise antal danske BBS-patienter, idet mange voksne ikke regelmæssigt bliver fulgt på de danske centre for sjældne sygdomme. Medicinrådet estimerer, at der findes omkring 100 BBS-patienter i Danmark, og at næsten alle patienter er mindst 6 år gamle.

BBS kendetegnes ved en række symptomer, der inddeles ift., om de udgør et primært diagnostisk kriterie, et sekundært diagnostisk kriterie (ud fra Beales kriterier 1999, [2]) eller er associeret med sygdommen uden at udgøre en diagnostisk faktor (Tabel 1).

Tabel 1. Symptomer ved Bardet-Biedls syndrom [1,3]

Primært diagnostisk symptom	Sekundært diagnostisk symptom	Associeret symptom, der ikke udgør et diagnostisk kriterie
Retinal dystrofi (> 90 %)	Skelende syn, grå stær eller astigmatisme	Kutan dermatose
Svær overvægt (ca. 70-90 %)	Metaboliske anormaliteter (hypothyroidisme, polycystisk	Nedsat høresans



Primært diagnostisk symptom	Sekundært diagnostisk symptom	Associeret symptom, der ikke udgør et diagnostisk kriterie
	ovariesyndrom, insulinresistens eller andet)	
Polydaktyli (ca. 60-80 %)	Sammengroede fingre eller tæer (syndaktyli)	Astma
Renal anomalier (ca. 50 %)	Nedsat eller manglende lugtesans	Muskuloskeletale abnormaliteter
Nedsat kognitiv funktion (ca. 60-70 %)	Neurologiske defekter (epilepsi, ataksi, forsinket tale, forsinket mental udvikling)	
Hypogonadisme (ca. 60 %)	Lever- og gastrointestinale sygdomme	
	Kardiovaskulære sygdomme	
	Tandmalformationer	
	Polyuri/polydipsi	

Symptomerne ved BBS er omfattende, komplekse og indgribende, og sygdommen er forbundet med både forøget morbiditet og mortalitet. Symptomerne indebærer udviklingshæmning, tidligt indsættende synsnedsættelse og blindhed, kronisk nyresygdom og svær overvægt med flere følgesygdomme såsom type 2 sukkersyge, hjerte-kar-sygdomme og bevægeapparatsrelaterede gener. De fleste patienter oplever synsnedsættelse og blindhed i 20-30-årsalderen, ca. 30-40 % af patienterne udvikler kronisk nyresygdom, og ca. 60 % har nedsat kognitiv funktion [1]. Den forventede levealder er sandsynligvis nedsat grundet sygdomme relateret til svær overvægt, men der er ikke nyere præcise studier, der opgør levealderen. Derudover påvirkes patienternes livskvalitet og mulighed for at føre et aktivt liv i høj grad af progredierende synstab, nedsat nyrefunktion og nedsat kognitiv funktion. Fokus i denne rapport vil dog være på svær overvægt og appetitkontrol, da setmelanotid alene er en behandling af dette.

Svær overvægt er et af de hyppigst forekommende symptomer ved BBS. Spædbørn med BBS fødes med normal kropsvægt, men de fleste tager kraftigt på i løbet af de første leveår, og overvægt eller svær overvægt indtræder ofte inden for barnets første 3 leveår [1]. Størstedelen (ca. 90 %) af patienterne med BBS udvikler som minimum overvægt (BMI > 25) i løbet af barndommen [12], og en stor del af patienterne får BMI > 40 kg/m². Svær overvægt kan i sig selv påvirke patienterne, både pga. øget risiko for følgesygdomme, nedsat funktionsevne og overordnet nedsat helbredsrelateret livskvalitet [4–6]. Svær overvægt hos patienter med BBS kan skyldes nedsat aktivitet kombineret med metaboliske ændringer og hyperfagi. Hyperfagi er en patologisk umættelig sultfølelse. Årsagen til hyperfagien kendes ikke med sikkerhed, men den kan skyldes defekt leptinreceptorsignalering, da BBS-relaterede proteiner er involveret i leptinreceptortrafikering [7]. Hyperfagi er en selvstændig faktor, der kan påvirke både patienterne og deres pårørende. Et nyt studie har undersøgt forekomsten af typisk



hyperfagi-relateret adfærd hos patienter med BBS, og hvordan denne påvirker patienternes og deres pårørendes søvn, humør, skolegang, fritidsaktiviteter og familiære relationer. I studiet, der inkluderede 242 pårørende på tværs af USA, England, Canada og Tyskland, rapporterer forfatterne, at størstedelen af patienterne dagligt udviser hyperfagi-relateret adfærd (beder om mere mad, end der er til rådighed, spiser ekstremt hurtigt, forsøger at stjæle mad, vågner om natten for at spise eller spørger efter ekstra mad umiddelbart efter et måltid). Derudover var alle symptomkategorier påvirket i moderat til svær grad af hyperfagi for ca. halvdelen af patienterne og de pårørende [8,9]. Endelig var patienternes gennemsnitlige helbredsrelaterede livskvalitet bestemt ved IWQOL-LT-Kids væsentlig lavere end rapporteret for børn med tilsvarende grad af overvægt [10]. Der findes ikke præcise tal for, hvor stor en andel der samtidig påvirkes af hyperfagi, men erfaringsmæssigt udviser alle patienter med BBS og svær overvægt en vis grad af hyperfagi.

1.3 Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree) er indiceret til behandling af svær overvægt og appetitkontrol associeret med genetisk bekræftet Bardet-Biedls syndrom hos voksne og børn ≥ 6 år. Dette er en indikationsudvidelse ift. de tidligere EMA-indikationer, som var behandling af svær overvægt hos patienter (≥ 6 år) med biallel-leptinreceptordefekt eller med biallel pro-opiomelanocortin-defekt inkl. PSCK1-defekt. Medicinrådet har ikke vurderet setmelanotid til de tidligere indikationer.

Setmelanotid er et syntetisk peptid, der virker som agonist på melanocortin receptor-4 (MC4R) og med lavere affinitet på MC3R og MC1R. MC4R findes i centralnervesystemet, hovedsageligt i hypothalamus, hvor de spiller en vigtig rolle i appetitreguleringen og i reguleringen af energiforbrug. Patienter med BBS har nedsat aktivering af MC4R, muligvis grundet defekt signalering fra leptinreceptoren, der medfører nedsat sekretion af den naturlige MC4R-agonist, α -MSH [13]. Setmelanotid kan derfor virke som en erstatningsagonist for MC4R og derved muligvis genetablere i hvert fald dele af den naturlige appetitregulering [14].

Setmelanotid administreres som en subkutan injektion. Dosis optitreres ifølge et fast skema inden for de første ugers behandling afhængigt af patientens alder. Nedenstående skema følges (Tabel 2). Hvis patienten oplever bivirkninger ved en given dosis, kan dosis enten fastholdes (optitrering udskydes), eller dosis kan reduceres til den tidligere tolererede dosis, hvis patienten ikke er på minimumsdosis.

Tabel 2. Dosering af setmelanotid til patienter med Bardet-Biedls syndrom ifølge produktresuméet [14]

Tid i behandling	Alder fra 6 til 15 år	Alder fra 16 år og opefter
Uge 1	1 mg om dagen	2 mg om dagen
Uge 2	2 mg om dagen	2 mg om dagen
Uge 3 og fremefter	3 mg om dagen	3 mg om dagen

Setmelanotid har status som orphan drug hos EMA.



1.4 Nuværende behandling

Den primære behandling for overvægt hos patienter med BBS er diæt og motion. Motion kan besværliggøres af patienternes øvrige BBS-symptomer, hovedsageligt nedsat syn og nedsat kognitiv funktion, og restriktiv diæt er svær at overholde grundet hyperfagi. Farmakologisk behandling og bariatrisk operation (reduktion af mavesækkens størrelse) er forsøgt i enkelte svære tilfælde, men er ikke standardbehandling på nuværende tidspunkt. Bortset fra setmelanotid findes der ikke data fra randomiserede kliniske studier af farmakologisk behandling af svær overvægt hos patienter med BBS. Der er dog et enkelt publiceret casestudie, hvor en 28-årig kvinde med BBS (mutation i BBS10) og et BMI på 37,9 kg/m² blev sat i behandling med først liraglutid og derefter semaglutid (begge stoffer er GLP-1-receptoragonister med indikation til behandling af overvægt) og opnåede et vægttab på ca. 30 % gennem 2 års behandling. Desuden har Medicinrådet kendskab til, at flere BBS-patienter i USA har opnået gode resultater under behandling med semaglutid. Ud fra semaglutids virkningsmekanisme er der ikke noget, der taler imod, at semaglutid skulle have effekt på patienter med BBS, og indikationen for behandling med semaglutid er ikke begrænset ift. genetisk betinget overvægt. Derfor ser Medicinrådet ingen grund til ikke at forsøge behandling med semaglutid for patienter \geq 12 år med BBS, da semaglutid er en væsentlig billigere behandling. Der er dog ingen viden ift., om GLP-1-receptorens funktion er påvirket af forandringer i BBS-generne, og om der eventuelt er enkeltvariationer inden for BBS, der medfører GLP-1-receptordefekt.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning til at afdække den kliniske effekt og sikkerhed af setmelanotid ift. ingen behandling eller placebo til behandling af svær overvægt og hyperfagi i patienter med BBS. Ansøger har identificeret tre kliniske studier med i alt seks fuldtekstartikler og et abstract. Det ene af studierne (RM-493-023, NCT03746522) er et klinisk fase III-studie, hvor effekt og sikkerhed af setmelanotid sammenlignes med placebo i den ene del af studieperioden. Resultaterne fra dette studie er rapporteret i to fuldtekstartikler [15,16]. Studiet er beskrevet yderligere i Tabel 3. De to øvrige kliniske studier (NCT03651765 og NCT03013543) indgår ikke i den kliniske vurdering. NCT03013543 er et fase II ukontrolleret basket-studie, der inkluderede patienter med forskellige former for genetisk betinget overvægt, herunder patienter med BBS. NCT03651765 er et open-label opfølgingsstudie for patienter, der havde gennemgået ét af de øvrige kliniske studier af setmelanotid. NCT03651765 indeholder så få data, at det ikke bidrager væsentligt til det kliniske datagrundlag. Studiet indeholder ingen placebokontrollerede data.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie

Tabel 3. Oversigt over det kliniske studie, der er anvendt til vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
RM-493-023 [NCT03746522] Publiceret i Haqq et al. 2022 [15] Forsythe et al. 2023 [16]	Patienter med BBS eller Alströms syndrom og moderat til svær overvægt. Effektpopulationen indeholdt 16 voksne og 16 børn (6-17 år). Derudover indgik 12 ekstra patienter, som blev rekrutteret senere (supplerende population). Disse indgår ikke i effektanalyserne.	Setmelanotid	Placebo i 14 uger. Herefter ukontrolleret i 38 uger.	Primært effekt mål: Andel patienter ≥ 12 år, der opnår et vægttab ≥ 10 % efter 52 ugers behandling med setmelanotid, sammenlignet med en andel på 10 % baseret på historisk kohorte. Sekundære effekt mål i hierarkisk struktur: 1: Gennemsnitlig relativ forandring i kropsvægt ift. baseline efter 52 ugers behandling for patienter ≥ 12 år. 2: Gennemsnitlig relativ forandring i ugentligt gennemsnit af 'daily hunger scores' efter 52 ugers behandling for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion. 3: Andel patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion, der opnår en forbedring på ≥ 25 % fra baseline i ugentligt gennemsnit af 'daily hunger scores' efter 52 ugers behandling sammenlignet med en andel på 10 % baseret på historisk kohorte. Øvrige sekundære effekt mål: Procentvis ændring i kropsvægt ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år. Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion.	Ingen af de primære eller sekundære effekt mål. I stedet anvendes eksplorative effekt mål til at bestemme respons i modellen for hhv. voksne og børn: <ul style="list-style-type: none">• Andelen af patienter uanset alder, der opnåede et vægttab ≥ 10 % efter 52 ugers behandling med setmelanotid.• Relativ og absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid inddelt efter aldersgruppe (6-11 år og eller 6-16 år).



2.2.1 RM-493-023

RM-493-023 var et delvist placebokontrolleret, randomiseret fase III-studie, der blev udført på tværs af 12 behandlende centre i USA, Canada, England, Frankrig og Spanien.

Studiet inkluderede voksne og børn på minimum 6 år med moderat til svær overvægt defineret som BMI ≥ 30 kg/m² for patienter ≥ 16 år eller kropsvægt > 97 percentil ift. vækstkurver for alder og køn for børn mellem 6 og 15 år. Desuden skulle patienterne være diagnosticeret med enten BBS baseret på Beales kliniske kriterier (se afsnit 1.2) eller Alströms syndrom baseret på kriterierne publiceret af Marshall [17]. I studiets effektpopulation indgik 16 voksne og 16 børn. Derudover blev der senere inkluderet yderligere 6 voksne og 6 børn (supplerende population). Disse indgår ikke i effektanalyserne.

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Gennemgået trænings- og diæt forløb inden for de seneste 2 måneder, som har resulteret i et vægttab ≥ 2 %.
- Nuværende eller tidligere (inden for de seneste 2 måneder) behandling med lægemidler mod overvægt (orlistat, lorcaserin, phentermine-topiramate, naltrexone-bupropion eller liraglutid).
- Gastric bypass-operation, som har medført et vægttab på > 10 %.
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion defineret som GFR < 30 ml/min.
- Diagnosticeret med skizofreni, bipolær lidelse, personlighedsforstyrrelse eller anden psykiatrisk sygdom, som ville kunne forhindre studiecompliance.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten setmelanotid (3 mg dagligt) eller placebo. Randomiseringen var stratificeret for alder (≥ 12 år eller < 12 år), og om patienten havde BBS eller Alströms syndrom.

Efter randomisering forløb studiet over tre perioder som skitseret i Figur 1. Periode 1 var den egentlige placebokontrollerede del af studiet, der forløb over 14 uger. I periode 2 blev alle patienter behandlet med setmelanotid (open-label) i 38 uger. I periode 3 blev patienterne, der modtog placebo i periode 1, behandlet med setmelanotid i yderligere 14 uger, således at alle patienter i studiet modtog 52 ugers behandling med setmelanotid. Patienterne blev vurderet på det behandlende center ca. hver 4. uge i periode 1 og hver 6. uge i periode 2 og 3, hvor der blev målt kropsvægt, højde og livvidde, og sikkerhedsdata blev registreret. Derudover udfyldte de dagligt 'daily hunger score'.



	1-3 Wks			14-Week Double-Blind Treatment (Period 1)							38-Week Open-Label Treatment (Period 2)							14-Week Open-Label Treatment (Period 3)		
Week	Screening	1	2	3	7	11	15	16	17	23	29	35	41	47	53	59	66			
Visit	V1	Dose Escalate		V3	V4	V5	Dose Escalate		V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	EOS			
Patients ≥16	2mg / Pbo		3mg/Pbo				2mg		3mg					3mg						
Patients <16	1mg/Pbo	2mg/Pbo	3mg/Pbo				1mg	2mg	3mg					3mg						

↑ Telephone Call
↑ Telephone Call

Figur 1. Skematisk oversigt over RM-493-023 [18]

Patienter ≥ 12 år fik ikke rådgivning angående diæt eller fysisk aktivitet i løbet af studiet. Patienter < 12 år modtog rådgivning for at sikre en passende kost ift. vækst og udvikling.

Studiets primære effektmål var andelen af patienter ≥ 12 år, der opnåede et vægttab $\geq 10\%$ efter 52 ugers behandling med setmelanotid, sammenlignet med en andel på 10% baseret på historisk kohorte. Det primære effektmål blev således vurderet efter 52 uger i gruppen randomiseret til setmelanotid og 66 uger i gruppen randomiseret til placebo (14 ugers placebo og 52 ugers setmelanotid). Der var således ingen placebosammenligning i studiets primære effektmål.

Studiet havde endvidere tre definerede sekundære effektmål, som også var baseret på 52 ugers behandling og dermed uden placebokontrol:

1. Gennemsnitlig relativ forandring i kropsvægt ift. baseline efter 52 ugers behandling for patienter ≥ 12 år.
2. Gennemsnitlig relativ forandring i ugentligt gennemsnit af 'daily hunger scores' (se beskrivelse nedenfor) efter 52 ugers behandling for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion.
3. Andel af patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion, der opnår en forbedring på $\geq 25\%$ fra baseline i ugentligt gennemsnit af 'daily hunger scores' efter 52 ugers behandling sammenlignet med en andel på 10% baseret på historisk kohorte.

Derudover var der to sekundære effektmål, hvor effekten af setmelanotid blev sammenlignet med placebo. Dette var:

- Procentvis ændring i kropsvægt ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år.
- Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion.

Endelig indeholdt studiet en række eksplorative effektmål. De eksplorative effektmål med relevans for vurderingen var:

- Andelen af patienter uanset alder, der opnåede et vægttab $\geq 10\%$ efter 52 ugers behandling med setmelanotid.



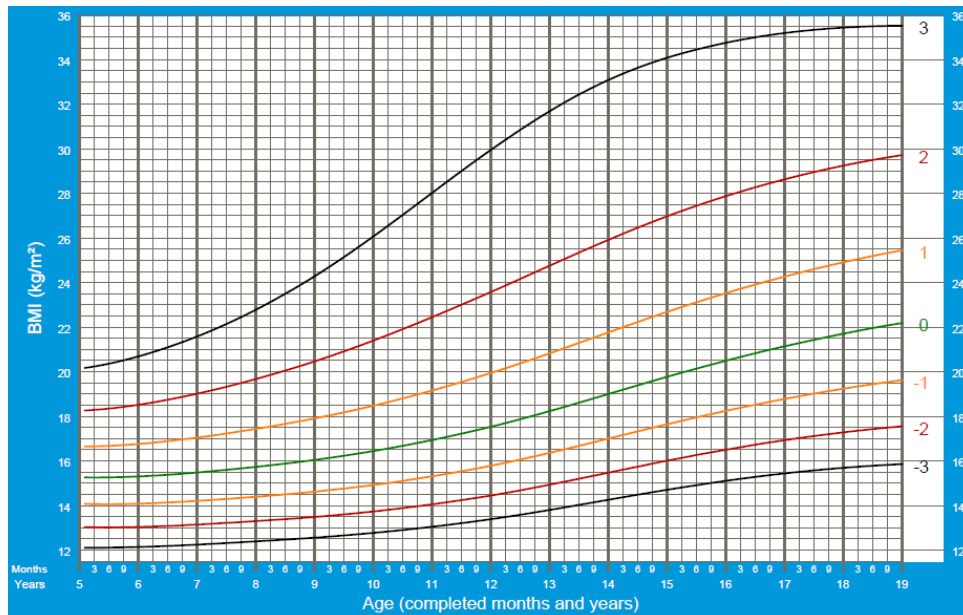
- Relativ og absolut forandring i BMI z-score (se beskrivelse nedenfor) ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid inddelt efter aldersgruppe (6-11 år og eller 6-16 år).
- Ændring ift. *Baseline composite summary score* i *SF-36 health survey version 2* (SF-36V2) og *SF-10 health survey* til børn efter 52 ugers behandling med setmelanotid.
- Helbredsrelateret livskvalitet ved baseline og efter 14 og 52 ugers behandling målt ved '*Paediatric Quality of Life Inventory*' (PedsQL) eller '*Impact of Weight on Quality of Life-Lite*' (IWQOL-Lite) og EQ-5D-5L.
- Relativ og absolut forandring fra baseline i '*PWS-FPD*' og '*Prader-Willi syndrome Sensory Experiences Questionnaire*' efter 14 og 52 ugers behandling for patienter ≥ 12 år med nedsat kognitiv funktion.

Det eneste måleinstrument til at måle patienternes sultfølelse i studiet var '*daily hunger score*', som ikke er anvendt i andre kliniske studier og tilsyneladende konstrueret til setmelanotids udviklingsprogram. Patienterne skulle dagligt udfylde et '*daily hunger score*'-spørgeskema, hvori de skulle vurdere deres sultfølelse på en Likert-skala fra 0 til 10, hvor 0 betød "ingen sult", og 10 betød "størst mulig sult". Skalaen skulle udfyldes for tre forskellige spørgsmål:

1. Gennemsnitlig sult: 'Hvor sulten har du gennemsnitlig følt dig inden for de seneste 24 timer?'
2. Værste sult: 'Hvor sulten følte du dig, da du var mest sulten inden for de seneste 24 timer?'
3. Sult om morgenen: 'Hvor sulten følte du dig, da du vågnede i morges?'

For hvert spørgsmål blev der udregnet en ugentlig gennemsnitsscore. Patienterne blev bedt om at udfylde skemaet dagligt, men skulle kun udfylde minimum ét om ugen, for at den ugentlige gennemsnitsscore blev udregnet og talt med. '*Daily hunger scores*' blev kun vurderet i patienter ≥ 12 år, som ikke havde nedsat kognitiv funktion. Der findes ingen opgørelser over, hvad der udgør en almindelig '*daily hunger score*', hvor grænsen for patologisk sult/hyperfagi ligger, eller om en '*daily hunger score*' kan blive for lav (hypofagi).

For børn (< 18 år) er ændring i kropsvægt ikke et brugbart effektmål for behandlingen. BMI z-scoren er et alternativ, der angiver, hvor mange standardafvigelser den pågældende patient afviger fra et køns- og aldersspecifikt gennemsnitligt BMI. En BMI z-score på 1 angiver, at den pågældende patient har et BMI, der er 1 x standardafvigelsen højere end det gennemsnitlige BMI for patientens køn og alder, mens en BMI z-score på -1 tilsvarende angiver, at patientens BMI er 1 x standardafvigelsen lavere. Dette er illustreret nedenfor.



Figur 2. Illustration af BMI z-score for børn. Den grønne kurve viser den gennemsnitlige BMI ift. alder for drenge. De gule kurver svarer til et BMI, der er hhv. 1 standardafvigelse over og 1 standardafvigelse under gennemsnittet, hvilket svarer til en BMI z-score på 1. For en dreng på 12 år vil en BMI z-score på 1 altså svare til et BMI på 20, mens en BMI z-score på 2 svarer til et BMI på knap 24. Figuren stammer fra WHO [19].

Ifølge WHO svarer en BMI z-score ≥ 2 til svær overvægt og til, at patienten ligger over 97-percentilen for alder og køn [19]. Forskellige kohortestudier har fundet forskellige grænseværdier for klinisk relevant reduktion i BMI z-scorer svingende fra 0,2 til 0,5, afhængigt af hvilken overvægtsrelateret komorbiditet der måles på [20–22].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne og børn (6 til 17 år) med Bardet-Biedls syndrom og moderat til svær overvægt. Patienter fra RM-493-023 med Alströms syndrom er ekskluderet fra analyserne.	Populationen er i store træk repræsentativ for den danske population på trods af mindre forskelle.	Patienter med Bardet-Biedls syndrom og moderat til svær overvægt samt svær hyperfagi
Intervention	Setmelanotid, 3 mg dagligt som subkutan injektion	Interventionen i RM-493-023 svarer til forventet brug i dansk klinisk praksis.	Setmelanotid ligesom i RM-493-023



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Ingen aktiv behandling	Komparatorarmen svarer ikke til dansk klinisk praksis. Patienter modtog ikke rådgivning om kost og motion i studiet, hvilket er almindelig behandling i klinisk praksis.	Ingen aktiv behandling
Effekt mål	<p>Placebokontrollerede effekt mål:</p> <p>Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år)</p> <p>Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion</p> <p>Absolut ændring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år)</p> <p>Ukontrollerede effekt mål:</p> <p>Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år)</p> <p>Absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år)</p> <p>Absolut ændring ift. baseline i PedsQL (børn) eller IWQOL-Lite (voksne) efter 52 ugers behandling</p>	<p>Medicinrådet vægter data fra den placebokontrollerede periode højest og lægger derfor mest vægt på data efter 14 ugers behandling, hvor dette er muligt.</p> <p>Medicinrådet vurderer, at 'daily hunger score' er uegnet til at konkludere, om patienterne oplever reduceret hyperfagi.</p> <p>Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at vurdere potentialet for vægttab samt effekten på den helbredsrelaterede livskvalitet inden for en periode på 14 uger, og tager derfor de ukontrollerede data for vægttab, BMI, BMI z-score og helbredsrelateret livskvalitet i betragtning, selvom de er ukontrollerede.</p>	<p>Andel patienter, der opnår minimum 10 %'s vægttab efter 52 ugers behandling (voksne)</p> <p>Andel patienter, der opnår en reduktion på minimum 0,2 i BMI z-score (børn)</p>



2.3.1 Population

RM-493-023 inkluderede patienter med enten BBS eller Alströms syndrom. Den godkendte indikation omfatter dog kun patienter med BBS. Derfor er patienter med Alströms syndrom ekskluderet fra effektanalyserne og baselinekarakteristika, mens de indgår i sikkerhedspopulationen (afsnit 2.5). Baselinekarakteristika for patienterne med BBS fremgår nedenfor (Tabel 5). Tabellen indeholder baselinekarakteristika for alle 44 patienter med BBS i studiet (effektpopulationen og supplerende population). Effektpopulationen i studiet bestod kun af de 32 først inkluderede patienter (16 voksne og 16 børn), men for nogle af effektmålene i denne vurdering er data rapporteret for den fulde population (22 voksne og 22 børn). Alle patienter er diagnosticeret med BBS vha. Beales-kriterier (se afsnit 1.2), men det fremgår ikke, hvilke primære og sekundære kriterier de opfylder. 89 % af patienterne havde genetisk bekræftet BBS.

Tabel 5. Baselinekarakteristika for patienterne i RM-493-023 med Bardet-Biedls syndrom. Studiet inkluderede 2 patientkohorter. Den pivotale patientkohorte (n = 32 total fordelt med 16 i hver arm) samt en supplerende kohorte (n = 12).

	Setmelanotid (n = 22)	Placebo (n = 22)	Total (n = 44)
Alder, gennemsnit (standardafvigelse)	18,5 år (9,7 år)	21,5 år (12,6 år)	20,0 år (11,2 år)
Andel voksne (≥ 18 år)	46 %	55 %	50 %
Andel kvinder	41 %	68 %	55 %
Etnicitet			
Kaukasisk	68 %	86 %	77 %
Sort eller afroamerikansk	5 %	5 %	5 %
Asiatisk	0 %	5 %	2 %
Andet	27 %	5 %	16 %
Vægt, gennemsnit (standardafvigelse)	110,5 kg (36 kg)	106,5 kg (32 kg)	108,5 kg (34 kg)
BMI, gennemsnit (standardafvigelse)	41,4 (10)	41,6 (10)	41,5 (10)
BMI z (børn), gennemsnit (standardafvigelse)	4,1 (1,4)	4,2 (2,0)	Ikke angivet
Fordeling i BMI (voksne)/BMI z (børn) kategori*			
BMI 25 til ≤ 30/BMI z 1 til ≤ 2	0 %	0 %	0 %
BMI 30 til ≤ 35/BMI z 2 til ≤ 2,5	6 %	13 %	9 %



	Setmelanotid (n = 22)	Placebo (n = 22)	Total (n = 44)
BMI 35 til ≤ 40/BMI z 2,5 til ≤ 3	13 %	20 %	16 %
BMI 40 til ≤ 45/BMI z 3 til ≤ 3,5	19 %	33 %	25 %
BMI 45 til ≤ 50/BMI z 3,5 til ≤ 4	25 %	13 %	19 %
BMI > 50/BMI z > 4	38 %	27 %	31 %
Andel patienter med nedsat kognitiv funktion	55 %	36 %	46 %
Andel patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion, der kunne besvare 'daily hunger score'	32 %	63 %	41 %
Maksimal 'daily hunger score', gennemsnit (standardafvigelse)	6,3 (1,6) ¹	6,6 (2,0) ¹	6,8 (1,8) ²
Gen med identificeret variation*			
BBS1	50 %	56 %	53 %
BBS2	6 %	13 %	9 %
BBS3	0 %	0 %	0 %
BBS4	0 %	6 %	3 %
BBS5	0 %	0 %	0 %
BBS6	0 %	6 %	3 %
BBS10	44 %	19 %	31 %
BBS-relateret	0 %	0 %	0 %
Ingen bekræftet variation	0 %	0 %	0 %

*Data er kun angivet for den pivotale kohorte (n = 32). ¹ Målt ved baseline for den placebokontrollerede periode (periode 1). ² Målt ved baseline for setmelanotid-behandlingen (periode 1 for setmelanotid og periode 2 for placebo).

Populationen i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på populationen i RM-493-023 bortset fra enkelte afvigelser. Ansøger antager i sin hovedanalyse, at alle patienter påbegynder behandlingen som 6-årige, og at alle patienter har alvorlig hyperfagi ved baseline.



Medicinrådets vurdering af population

Sammenlignelighed mellem studiearmene

Medicinrådet vurderer, at studiearmene er balancerede for de vigtigste parametre. Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter med nedsat kognitiv funktion er større i setmelanotid-gruppen (55 %) end i placebo-gruppen (36 %). Forskellene i andelen af patienter med nedsat kognitiv funktion betyder, at grupperne, der kan vurderes for ændringer i 'daily hunger score', er forskellige i størrelser, da kun patienter > 12 år uden nedsat kognitiv funktion vurderes for dette. Derudover forventer Medicinrådet, at en eventuel effektmodifikation grundet nedsat kognitiv funktion vil favorisere placebo-gruppen i studiet, da patienter med nedsat kognitiv funktion kan have sværere ved at efterleve råd om kost og motion. Derudover er der færre kvinder i setmelanotid-gruppen (41 %) end i placebo-gruppen (68 %), men Medicinrådet forventer, at dette ikke har betydning for resultaterne.

Sammenlignelighed i forhold til populationen i dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer, at der er visse forskelle mellem populationen i RM-493-023 og den forventede population i dansk klinisk praksis.

Populationen i RM-493-023 har en meget høj grad af overvægt. BMI ved baseline var gennemsnitligt 41,6, og 25 % af de voksne havde BMI > 50, mens 38 % af børnene havde BMI z-score > 4. Den danske population har gennemsnitligt en lavere grad af overvægt, hvilket kan skyldes forskelle i kostvaner og kultur. Derudover er populationen i RM-493-023 ældre end den danske population, hvis man ser på, hvornår patienterne typisk diagnosticeres i Danmark. Medicinrådet forventer ikke, at disse faktorer har betydning for overførbareheden af resultaterne.

Sammenlignelighed i forhold til populationen i den sundhedsøkonomiske model

I den sundhedsøkonomiske model antager ansøger, at alle patienter lider af svær hyperfagi ved baseline. Medicinrådet kan ikke vurdere, i hvor høj grad patienterne i RM-493-023 er påvirket af hyperfagi. Baseline 'daily hunger score' er gennemsnitligt 6,8 på en skala fra 1 til 10, hvilket ikke indikerer, at patienterne skulle lide af svær hyperfagi. På den anden side kan det heller ikke udelukkes pba. 'daily hunger score', da denne ikke er egnet til at vurdere, om patienter lider af hyperfagi, og i hvor høj grad (se afsnit 2.2.1 og afsnit 2.4.4). Dette udgør en meget væsentlig usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse.

Studiepopulationen er desuden væsentlig ældre i RM-493-023, end ansøger antager i den sundhedsøkonomiske model. Her antager ansøger, at alle patienter starter behandling som 6-årige, hvorimod gennemsnitsalderen i RM-493-023 var 20 år.

2.3.2 Intervention

Setmelanotid gives som en subkutan injektion. Behandlingen initieres med en optitrering af dosis, hvor patienter ≥ 16 år får 2 mg om dagen i de første 2 uger og derefter 3 mg om dagen. Dosis kan reduceres igen til 2 mg, hvis patienten oplever intolerable bivirkninger. Børn < 16 år starter på 1 mg om dagen i uge 1, derefter øges til 2 mg i uge 2 og 3 mg i



uge 3 og fremefter [14]. Dosis er identisk med doseringen i RM-493-023 og i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis består behandlingen af svær overvægt for patienter med BBS hovedsageligt af diæt og motion.

I RM-493-023 fik patienter ≥ 12 år ikke rådgivning angående diæt eller fysisk aktivitet. Patienter < 12 år modtog rådgivning for at sikre en passende kost ift. vækst og udvikling.

I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at patienterne ikke modtager nogen farmakologisk behandling eller rådgivning om diæt eller fysisk aktivitet.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at behandlingen i komparatorarmen ikke svarer til dansk klinisk praksis. Patienter med BBS og en grad af overvægt som i RM-493-023 vil man forsøge at behandle, almindeligvis med rådgivning om diæt og motion. Derfor vurderer Medicinrådet, at effekten af komparatoren er underestimeret, både i den kliniske analyse og i den sundhedsøkonomiske model. Medicinrådet understøtter denne vurdering med studieinformationerne fra RM-493-023, hvori det angives, at der i en historisk kohorte af BBS-patienter antages en responsrate (≥ 10 %'s væggtab) på 10 % efter 52 uger [18]. Responsraten for komparator er 0 % i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet bemærker dog, at patienterne behandlet med setmelanotid i RM-493-023 heller ikke modtog rådgivning om diæt og motion, men fremhæver, at kost og motion samt farmakologisk behandling ikke nødvendigvis udviser additiv effekt. Medicinrådet ligger derfor til grund, at effekten af komparatoren sandsynligvis er underestimeret, mens det samme ikke nødvendigvis gør sig gældende for den aktive behandling.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data fra alle primære og sekundære effektmål i studiet fra den pivotale patientpopulation med BBS samt for nogle af de eksplorative effektmål. Ansøger har opdelt data for børn og voksne for de fleste effektmål.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke anvendt alle effektmål fra studiet, da flere af effektmålene er overlappende. Medicinrådet vurderer, at nedenstående effektmål er de bedst tilgængelige til vurderingen af effekten af setmelanotid ift. placebo [20].

- Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år).
- Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion.



- Absolut ændring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år).
- Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år).
- Absolut ændring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år).
- Absolut ændring ift. baseline i PedsQL eller (IWQOL-Lite) efter 14 og 52 ugers behandling.

Medicinerådet lægger størst vægt på effektmål, hvor setmelanotid kan vurderes over for placebo (effektmål opgjort efter 14 ugers behandling). Derudover vægter Medicinerådet effekt på patienternes vægt højere end effekt på *'daily hunger score'*. Det skyldes, at *'daily hunger score'* ikke er et valideret effektmål og ikke kan anvendes til at vurdere en eventuel effekt på hyperfagisk adfærd (se afsnit 2.4.4). Medicinerådet bemærker, at 14 uger er kort tid til at vurdere effekten af behandlingen på ændring i kropsvægt, BMI og BMI z-score, og at den generelle anbefaling fra EMA er, at dette bør vurderes efter 52 uger over for en kontrolarm [23]. Det kliniske studie er dog designet, så det ikke er muligt at vurdere effekten i et kontrolleret design i længere tid end 14 uger, på trods af rådgivning fra EMA i studiedesignfasen om at anvende en 52 ugers placebokontrolleret periode [18].

Medicinerådet bemærker desuden, at der ikke er nogen effektmål, der er egnede til at estimere graden af hyperfagisk adfærd, hverken ved baseline eller om setmelanotid kan reducere hyperfagisk opførsel. Der findes validerede værktøjer til at estimere hyperfagi i kliniske studier, som er udviklet i studier af Prader-Willis syndrom [27,28]. Et af disse (Dykens Hyperphagia Questionnaire) er desuden anvendt i et studie, hvor en population af patienter med BBS blev undersøgt og sammenlignet med en kontrolpopulation matchet ift. vægt og alder. Forfatterne konkluderede, at patienter med BBS udviste signifikant højere scorer inden for *'total hyperfagiscore'* og *'behavioral subscore'* end alders- og vægtmatchede personer uden BBS [29].

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger udfører en direkte sammenligning af effekten af setmelanotid over for placebo for effektmålene opgjort efter 14 ugers behandling. For effektmålene opgjort efter 52 uger laver ansøger ikke en sammenlignende analyse, men udfører alene deskriptiv statistik på effekten af setmelanotid. Data for procentvis ændring i kropsvægt for voksne efter 14 uger og data for ændring i BMI z-scoren for børn efter 14 uger er baseret på den fulde patientpopulation (pivotale og supplerende patienter), mens data for de øvrige effektmål alene er baseret på den pivotale kohorte.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang, da der ikke findes data til at lave en sammenlignende analyse af setmelanotid over for placebo ud over 14 ugers behandling. Medicinerådet vurderer dog, at det overordnet set er vanskeligt at vurdere effekten af setmelanotid på vægttab. Det skyldes, at Medicinerådet ikke forventer, at den fulde effekt af en vægttabsbehandling vil være indtruffet efter 14 ugers behandling, hvorved de placebokontrollerede data ikke er egnede til at vurdere den fulde behandlingseffekt.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Oversigt over effektmål i vurderingen af den kliniske effekt af setmelanotid over for placebo. For nogle effektmål (kropsvægt og BMI z efter 14 uger) er data opgjort pba. den fulde population (pivotale og supplerende patienter), mens det er opgjort i den pivotale patientpopulation for de øvrige effektmål.

Effektmål	Setmelanotid (n = 22)	Placebo (n = 22)	Resultat
Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år)	Kropsvægt: -3,93 % (SD = 3,8)	Kropsvægt: -0,34 % (SD = 2,9)	-3,6 %-point (95 % CI: -6,3; -0,9)
	BMI: -4,6 % (SD = 4,1)	BMI: -0,13 % (SD = 2,3)	-4,5 %-point (95 % CI: -6,5; -2,5)
	n = 10	n = 12	
Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion	-30,1 % (95 % CI: -51,4; -8,8) n = 6	-15,7 % (95 % CI: -24,9; -6,5) n = 12	-14,4 %-point (95 % CI: -31,9; 3,1)
Absolut ændring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år)	-0,39 (SD = 0,24) n = 12	-0,07 (SD = 0,14) n = 10	-0,32 (95 % CI: -0,5; -0,14)
Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år)	Kropsvægt: -7,6 % (95 % CI: -11,5; -3,6) BMI: -9,1 % (95 % CI: -13,4; -4,8) n = 15	Ingen data	Ingen data
Absolut ændring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år)	-0,75 (95 % CI: -1,0; -0,5) n = 14	Ingen data	Ingen data



Effekt mål	Setmelanotid (n = 22)	Placebo (n = 22)	Resultat
Absolut ændring ift. baseline i PedsQL eller (IWQOL-Lite) efter 14 og 52 ugers behandling	■ 52 uger: IWQOL-Lite: 12 (SD = 10,8) PedsQL: 11,2 (SD = 14,4)	■	Utilstrækkeligt data

2.4.3 Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år)

De forventede direkte effekter af behandlingen med setmelanotid er en reduceret appetit og et øget energiforbrug [24], hvilket tilsammen kan lede til et vægttab. Ændring i kropsvægt er derfor et direkte mål for effekten af behandlingen og det af EMA anbefalede primære effekt mål til vurdering af lægemidler til vægttab [23].

Patienterne blev vejet ved alle studiebesøg (ca. hver 4. uge i den placebokontrollerede periode, Figur 1). Alle vejninger blev foretaget i triplikat på den samme vægt ved hvert besøg hvis muligt. Patienterne skulle have fastet i minimum 8 timer inden vejning og skulle bære let tøj eller undertøj, være uden sko og have tømt blæren.

Efter 14 ugers behandling opnåede patienter behandlet med setmelanotid en relativ ændring i kropsvægt på -3,93 % (standardafvigelse = 3,8 %), mens patienter behandlet med placebo opnåede en ændring på -0,34 % (standardafvigelse = 2,9 %). Der var en statistisk signifikant forskel ift. placebo på -3,6 %-point (95 % CI: -6,3; -0,9 %-point).

BMI-data for tilsvarende periode er ikke tilgængelige for voksne alene. Data er derimod tilgængelige for den fulde population (børn og voksne), og Medicinrådet har i stedet anvendt disse tal. I den fulde population opnåede patienter behandlet med setmelanotid en relativ ændring i BMI på -4,6 % (standardafvigelse = 4,1 %), mens patienter behandlet med placebo opnåede en ændring på -0,13 % (standardafvigelse = 2,3 %). Der var en statistisk signifikant forskel ift. placebo på -4,5 %-point (95 % CI: -6,5; -2,5 %-point).

Medicinrådets vurdering af procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for voksne (≥ 18 år)

Medicinrådet bemærker, at der er en statistisk signifikant forskel mellem setmelanotid og placebo i reduktionen for både kropsvægt og BMI. På vurderingstidspunktet er forskellen beskeden. EMA angiver i guideline til effekt kriterier for vurdering af lægemidler til vægttab, at en passende effekt er minimum 5 %'s vægttab efter 12 måneders behandling ift. baselineværdien efter korrektion for placebo i et randomiseret dobbeltblindet studie [23]. Samme nedre grænse for klinisk relevant vægttab angives i et review, hvor sammenhængen mellem vægttab og øget livskvalitet og/eller reduktion i vægtrelateret komorbiditet undersøges [25]. Der findes ikke specifikke grænseværdier for et relevant vægttab for patienter med BBS, men Dansk Endokrinologisk Selskab har

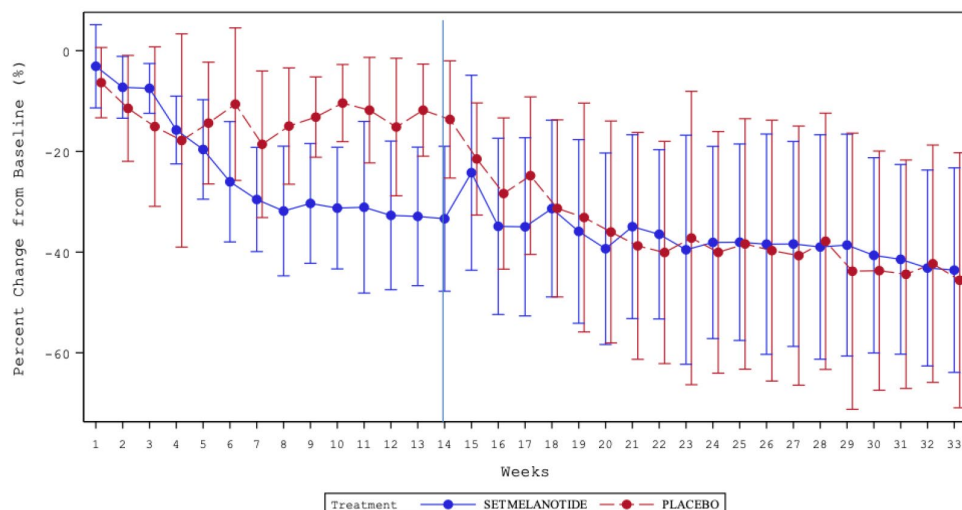


publiceret en klinisk retningslinje for non-kirurgisk behandling af svær overvægt, hvori det fremgår, at farmakologisk behandling bør medføre et vægttab på minimum 5 % efter 3 måneder, og hvis det ikke opnås, betragtes effekten som utilstrækkelig, og behandlingsophør anbefales [26]. I henhold til dette vurderer Medicinrådet, at vægtreduktionen i RM-493-023 gennemsnitligt ligger under grænsen for klinisk relevant vægttab for 3 måneders behandling. Studiedesignet i RM-493-023 betyder, at der ikke er et datagrundlag for en placebokontrolleret sammenligning med længere behandlingsvarighed, og derfor kan Medicinrådet ikke forholde sig sikkert til størrelsen af et eventuelt yderligere vægttab ved længere tids behandling.

2.4.4 Procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i 'daily hunger scores' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion

Reduktion i appetit og derved en forbedring af patienternes hyperfagi er et direkte behandlingsmål for behandlingen med setmelanotid. Der findes validerede værktøjer til at estimere hyperfagi i kliniske studier (se afsnit 2.3.4), men ingen af disse er anvendt i RM-493-023[27]. I stedet er effekten på appetit/sult kvantificeret vha. 'daily hunger scores' (se afsnit 2.2.1).

I EMAs behandling vurderede CHMP, at 'værste sult' udgjorde den mest meningsfulde af de tre scorer i 'daily hunger score', da den ikke krævede, at patienten skulle forholde sig til gennemsnitsbetragtninger, og 'værste sult' er umiddelbart meningsfuldt og relaterbart ift. målinger af andre symptomer som smerte og kløe [18]. Medicinrådet har ligeledes anvendt scoren for 'værste sult' til at vurdere effektmålet. Der er ingen information om, hvad et normalt niveau er for 'værste sult', eller hvor meget scoren skal påvirkes, for at det kan antages at udgøre en klinisk relevant effekt.



Figur 3. Gennemsnitlig 'daily hunger score' målt som gennemsnitlig 'worst hunger' [18]. Den vertikale blå linje angiver 14 uger, hvor patienterne i placebogruppen overgår til behandling med setmelanotid.



Ved behandling med setmelanotid blev den gennemsnitlige '*daily hunger score*' (værste sult) reduceret løbende i de første 7 uger, hvorefter scoren var relativt stabil i den resterende placebokontrollerede periode. Den samlede reduktion efter 14 uger var -30,1 % (95 % CI: -51,4; -8,8) for de 6 patienter, der kunne inkluderes scorer fra (≥ 12 år og ikke nedsat kognitiv funktion). Ved behandling med placebo skete der en initial reduktion af scoren, hvorefter scoren udviste mindre udsving i det resterende forløb. Den samlede reduktion ved placebo efter 14 uger var -15,7 % (95 % CI: -24,9; -6,5) for de 12 patienter, der kunne inkluderes scorer fra. Samlet set var der ikke en statistisk signifikant forskel på setmelanotid og placebo (-14,4 %-point (95 % CI: -31,9; 3,1)).

Medicinrådets vurdering af procentvis ændring i ugentligt gennemsnit i '*daily hunger scores*' ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for patienter ≥ 12 år uden nedsat kognitiv funktion

Medicinrådet vurderer, at de tilgængelige data umiddelbart indikerer, at patienternes sultfølelse reduceres ved behandling med setmelanotid. Reduktionen var ikke statistisk signifikant, men det er sandsynligvis blot et udtryk for manglende power grundet den meget lille patientpopulation. En eventuel reduktion i '*daily hunger score*' var dog under alle omstændigheder relativt beskeden, og den kan ikke tolkes som et udtryk for, at patienterne oplever en stærk reduktion i hyperfagi. Medicinrådet fremhæver endvidere, at selve måleinstrumentet er meget usikkert, og at ansøger ikke har dokumenteret, at det er et relevant værktøj til formålet. Eksempelvis er der ingen information om, hvad et normalt niveau er for 'værste sult', eller hvor meget scoren skal påvirkes, for at det kan antages at udgøre en klinisk relevant effekt. Medicinrådet finder det derfor ikke dokumenteret, at setmelanotid har en klinisk relevant effekt på patienternes sult eller hyperfagi.

2.4.5 Absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år)

For børn (< 18 år) er ændring i kropsvægt ikke et brugbart effektmål. I stedet kan BMI z-score anvendes, da den udtrykker, hvor meget patientens BMI afviger fra det aldersspecifikke gennemsnit (se afsnit 2.2.1).

Efter 14 ugers behandling opnåede patienter behandlet med setmelanotid en absolut ændring i BMI z-score på -0,39 (standardafvigelse = 0,24), mens patienter behandlet med placebo opnåede en ændring på -0,07 (standardafvigelse = 0,14). Der var en statistisk signifikant forskel ift. placebo på -0,32 point (95 % CI: -0,50; -0,14 point).

Medicinrådets vurdering af absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 14 ugers behandling ift. placebo for børn (< 18 år)

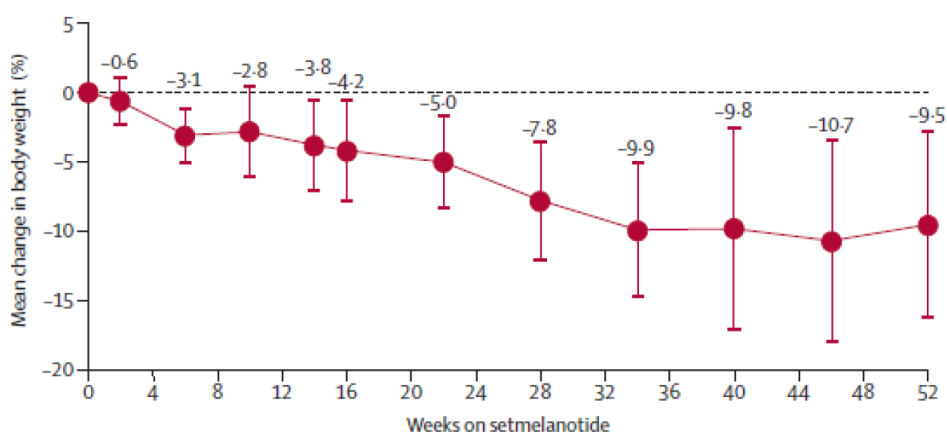
Medicinrådet bemærker, at der er en statistisk signifikant forskel mellem setmelanotid og placebo i reduktionen i BMI z-score. Den absolutte forskel på -0,32 ligger inden for et område, der kan betragtes som klinisk relevant, afhængigt af hvilken grænseværdi man anvender. For at sætte reduktionen i BMI z-score i perspektiv svarer det til, at en 15-årig dreng med BMI z-score på 4,1 (gennemsnit ved baseline i RM-493-023) opnår en reduktion til en BMI z-score på 3,78 (justeret for placebo). Det svarer til, at patienten bevæger sig fra et BMI ved baseline på ca. 41 kg/m² til et BMI på ca. 39 kg/m² i løbet af



14 uger, baseret på BMI-værdier for den amerikanske befolkning [30], og svarer til et vægttab på ca. 5-6 kg afhængigt af patientens højde (150-170 cm).

2.4.6 Procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år)

Procentvis ændring i kropsvægt blev også bestemt efter 52 ugers behandling med setmelanotid. Efter 14 ugers behandling blev alle patienter dog skiftet til behandling med setmelanotid, og derfor er der ingen kontrolgruppe at sammenligne resultaterne med. Udviklingen i kropsvægt i løbet af 52 ugers behandling af voksne ses i Figur 4.



Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline i kropsvægt (kg) for voksne patienter behandlet med setmelanotid. Forskellen i vægt og behandlingsvarigheden er angivet ift. 'active treatment baseline', dvs. det tidspunkt, hvor patienterne påbegyndte behandling med setmelanotid. Fejllinjerne viser standardafvigelse om middelværdierne (Figuren er fra virksomhedens ansøgning).

Samlet set reduceres patienternes kropsvægt løbende igennem opfølgingsperioden, men når tilsyneladende et omtrentligt stabilt niveau fra 34 uger og fremad. Figuren angiver vægttabet i kilogram (-9,5 kg efter 52 uger). Dette svarer til en relativ ændring på -7,6 % (95 % CI: -11,5; -3,6) ift. baseline.

Det er desuden opgjort i EMAs EPAR, hvor mange patienter (≥ 12 år) der tabte sig hhv. < 5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 % og < 25 % efter 52 ugers behandling. Disse tal er indsat i Tabel 7, hvor procenttallene også er omregnet til absolutte tal i kilogram pba. patienternes gennemsnitsvægt ved påbegyndelse af behandlingen med setmelanotid (117 kg) [18]. Dette er for at give et bedre overblik over omfanget af patienternes vægttab set over den samlede behandlede voksne population.

Tabel 7. Oversigt over vægttab efter 52 ugers behandling inddelt efter andel og antal patienter, der opnåede et vægttab inden for et givent interval

Interval for vægttab (%)	Interval i kilogram baseret på patienternes gennemsnitsvægt ved baseline (117 kg)	Andel og antal patienter, der opnåede vægttab i intervallet efter 52 ugers behandling
< 5 %	< 5,9 kg	54, 8 % (17 patienter)
≥ 5 % - < 10 %	$\geq 5,9$ kg - < 11,7 kg	13 % (4 patienter)



Interval for vægttab (%)	Interval i kilogram baseret på patienternes gennemsnitsvægt ved baseline (117 kg)	Andel og antal patienter, der opnåede vægttab i intervallet efter 52 ugers behandling
≥ 10 % - < 15 %	≥ 11,7 kg - < 17,6 kg	19,3 % (6 patienter)
≥ 15 % - < 20 %	≥ 17,6 kg - < 23,4 kg	9,7 % (3 patienter)
≥ 20 % - < 25 %	≥ 23,4 kg - < 29,3 kg	3,2 % (1 patient)
≥ 25 %	≥ 29,3 kg	0 % (0 patienter)

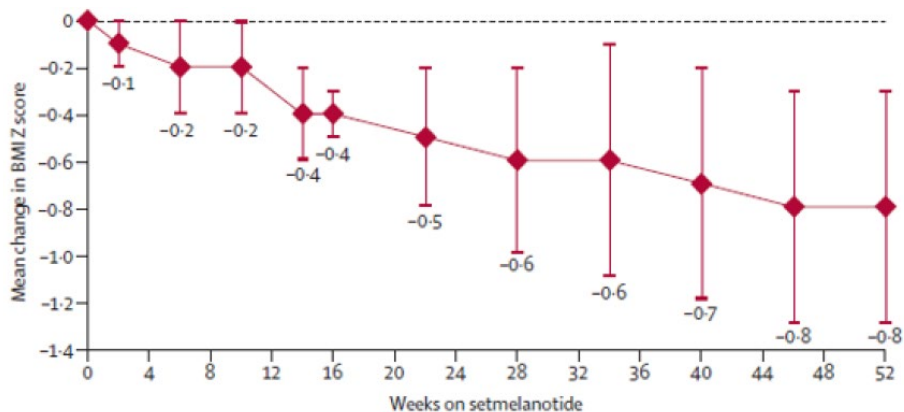
Resultaterne målt som BMI var -9,1 % (95 % CI: -13,4; -4,8) efter 52 uger.

Medicinerådets vurdering af procentvis ændring i kropsvægt og BMI ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for voksne (≥ 18 år)

Medicinerådet kan ikke udelukke, at fortsat behandling med setmelanotid muligvis kan føre til et vægttab. Dog ser et eventuelt vægttab ud til at stagnere inden for et års behandling. Medicinerådet kan ikke konkludere yderligere ud fra disse data, da der ikke er nogen kontrolgruppe at sammenligne vægttabet med. Desuden er størstedelen af behandlingen givet som ublindt behandling, hvilket betyder, at resultatet kan være skævvredet pga. patienternes kendskab til, at de modtog aktiv behandling.

2.4.7 Absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år)

I RM-493-023 blev BMI z-scoren for børn målt løbende igennem 52 ugers behandling med setmelanotid (Figur 5).



Figur 5. Gennemsnitlig ændring fra baseline i BMI z-score for børn (≤ 18 år) behandlet med setmelanotid. Forskellen i score og behandlingsvarigheden er angivet ift. 'active treatment baseline', dvs. det tidspunkt, hvor patienterne påbegyndte behandling med setmelanotid. Fejllinjerne viser standardafvigelse om middelværdierne (Figuren er fra virksomhedens ansøgning).



Samlet set reduceres patienternes BMI z-scorer løbende igennem opfølgingsperioden. Efter 52 uger var den gennemsnitlige ændring i BMI z-score -0,75 (95 % CI: -1,0; -0,5). 86 % af patienterne havde opnået en reduktion på minimum 0,2 point, og 71 % havde opnået en reduktion på minimum 0,3 point.

Medicinrådets vurdering af absolut forandring i BMI z-score ift. baseline efter 52 ugers behandling med setmelanotid for børn (< 18 år)

Medicinrådet vurderer, at behandling med setmelanotid sandsynligvis har en effekt på vægtreduktion hos børn tilsvarende den hos voksne. Medicinrådet kan ikke vurdere effektens størrelse ud fra disse data, da der ikke er nogen kontrolgruppe at sammenligne med. Desuden er størstedelen af behandlingen givet som ublindat behandling, hvilket betyder, at resultatet kan være overestimeret pga. patienternes eller de pårørendes kendskab til, at de modtog aktiv behandling.

2.4.8 Absolut ændring ift. baseline i PedsQL eller (IWQOL-Lite) efter 14 og 52 ugers behandling

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev målt i RM-493-023 med forskellige instrumenter for voksne og børn.

Den helbredsrelaterede livskvalitet hos voksne blev målt ved IWQOL-Lite. IWQOL-Lite er udviklet specifikt til at måle effekten af overvægt på helbredsrelateret livskvalitet [31]. Patienten bedømmer sin evne til at udføre bestemte handlinger inden for 5 domæner: *Physical function, Self-esteem, sexual life, public distress og work*. IWQOL indeholder i alt 31 spørgsmål fordelt blandt domænerne, og hvert spørgsmål scores fra 0 (værst) til 5 (bedst). Scorerne i enkeltdomænerne transformeres til en samlet score fra 0 til 100, hvor 100 er bedst [32]. Grænseværdien for klinisk relevant forbedring eller forværring afhænger af værdien ved baseline. Ved en baselinescore på 75 point er en klinisk relevant forbedring tidligere defineret som 8,3 point, mens en forværring var defineret som -6,9 point [33].

I RM-493-023 var den gennemsnitlige IWQOL-Lite totalscore 74,9 (standardafvigelse på 12,6) for voksne patienter ved baseline (n = 11). Efter 14 ugers behandling var forandringerne ift. baseline [redacted] point for setmelanotid og [redacted] point for placebo, hvilket giver en placebojusteret forskel på [redacted] point. Efter 52 ugers behandling med setmelanotid var den gennemsnitlige forandring 12,0 point (standardafvigelse på 10,3 point).

Den helbredsrelaterede livskvalitet hos børn blev målt ved PedsQL (version for 5-18-årige). PedsQL er et spørgeskema med 23 spørgsmål fordelt på 4 domæner: *physical, emotional, social og school functioning*. Hvert spørgsmål scores fra 0 til 4 point, hvorefter scorerne fra de enkelte spørgsmål transformeres til en samlet score fra 0 til 100, hvor 100 er bedst. Almindeligvis betragtes en forbedring på 4,4 point som klinisk relevant [34].

Ansøger har indsendt data for 14 ugers behandling. Der er dog kun data fra [redacted] patienter behandlet med placebo og [redacted] patienter behandlet med setmelanotid, og deres baselineværdier er så forskellige (hvis [redacted]), at grupperne ikke kan



sammenlignes. Ansøger har også indsendt data for 52 ugers behandling. Her er der data fra 9 patienter. Den gennemsnitlige PedsQL totalscore for disse patienter var 67,2 (standardafvigelse på 18,9) ved baseline. Efter 52 ugers behandling med setmelanotid var den gennemsnitlige forandring 11,2 point (standardafvigelse 14,4 point).

Medicinrådets vurdering af absolut ændring ift. baseline i PedsQL eller IWQOL-Lite efter 14 og 52 ugers behandling

Data for den placebokontrollerede periode er så usikre, at Medicinrådet ikke kan vurdere effektmålet ved 14 uger.

Patienternes helbredsmæssige livskvalitetsscorer blev numerisk set forbedret hos både børn og voksne efter 52 ugers behandling. Punkttestimatet for forbedringerne var af en størrelse, der betragtes som klinisk relevant. Medicinrådet kan dog ikke konkludere, at dette er et resultat af behandlingen med setmelanotid, da resultaterne ikke kan sammenlignes med en kontrolgruppe. Data for helbredsrelateret livskvalitet kan i høj grad påvirkes af bias i ublindede studier. Samtidig kan patienterne opnå en forøget livskvalitet alene ved at deltage i et klinisk studie, hvor patienterne følges tættere end under almindelig behandling. Eksempelvis opnåede placebogruppen i et randomiseret kontrolleret klinisk studie af liraglutid til vægttab en forbedring i IWQOL-Lite totalscore på 7,5 point [33].

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen fra RM-493-023 indeholder alle patienter med BBS eller Alströms syndrom, der har modtaget minimum én dosering med setmelanotid eller placebo. Dette er 27 patienter for setmelanotid og 25 patienter for placebo. Sikkerhedsdata er opgjort både efter 14 ugers behandling (den placebokontrollerede periode) og efter 52 ugers behandling med setmelanotid (ukontrolleret periode). De kvantitative sikkerhedsdata er opgjort i Tabel 8.

Tabel 8. Oversigt over sikkerhedsdata fra RM-493-023 [18]

	14 uger placebokontrolleret		52 uger ukontrolleret
	Setmelanotid (n = 27)	Placebo (n = 25)	Setmelanotid (n = 52)
Andel, der oplever minimum én uønsket hændelse	96,3 %	96,0 %	100 %
Andel, der oplever minimum én bivirkning	88,9 %	88,0 %	98,1 %
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	3,7 %	8,0 %	5,8 %



	14 uger placebokontrolleret		52 uger ukontrolleret
	Setmelanotid (n = 27)	Placebo (n = 25)	Setmelanotid (n = 52)
Andel, der oplever minimum én alvorlig bivirkning	0 %	4,0 %	1,9 %
Andel, der ophører med behandling grundet uønsket hændelse	7,4 %	12,0 %	11,5 %
Alvorlige uønskede hændelser			
Anæmi	3,7 %	0 %	1,9 %
Blindhed	0 %	4,0 %	1,9 %
Anafylaktisk reaktion	0 %	4,0 %	1,9 %
Selvmordstanker	0 %	0 %	1,9 %
Hyppigste uønskede hændelser			
Hyperpigmentering i huden	63 %	0 %	63,5 %
Reaktioner ved injektionsstedet			
Erythema	44,4 %	44,0 %	48,1 %
Kløe	29,6 %	36,0 %	34,6 %
Blå mærker	22,2 %	36,0 %	32,7 %
Fortykkelse af huden	22,2 %	16,0 %	25,0 %
Smerte	11,1 %	32,0 %	26,9 %
Blødning	11,1 %	0 %	Ikke angivet
Ødem	7,4 %	4,0 %	Ikke angivet
Kvalme	25,9 %	24,0 %	25,0 %
Opkast	25,9 %	0 %	15,4 %
Nedsat HDL	14,8 %	0 %	Ikke angivet
Nasal forstoppelse	11,1 %	0 %	Ikke angivet
Diarré	7,4 %	4,0 %	Ikke angivet
Nasofaryngitis	7,4 %	5,0 %	Ikke angivet

Under vurderingen havde EMA særligt fokus på hyperpigmentering af huden, ændringer i



sexualdrift, hypertension, depression eller selvmordstanker, kvalme og opkast samt reaktioner ved injektionsstedet.

Hyperpigmentering af huden var den hyppigste af alle uønskede hændelser og forekom udelukkende i patienter behandlet med setmelanotid. Hyperpigmentering forårsages af aktivering af MC1R i huden, og der er opmærksomhed om dette, da det kan være en risikofaktor for udvikling af melanom på sigt. Frekvensen i RM-493-023 svarer til, hvad der er observeret i studier af setmelanotid til andre indikationer [18]. Risikoen for udvikling af melanom indgår i EPAR som en potentiel risiko, men der er ikke rapporteret om nogen tilfælde af melanom [18].

Kvalme og opkast var også hyppigt forekommende. Forekomsten af kvalme var på samme niveau som i placebogruppen, hvorimod forekomsten af opkast var væsentlig større i gruppen behandlet med setmelanotid (25,9 % over for 0 %). Kvalme og opkast forekom hyppigst i den første måned med setmelanotid-behandling, hvorefter forekomsten faldt. Størstedelen af tilfældene var af mild eller moderat grad, men i tre tilfælde medførte det behandlingsophør.

Én patient oplevede selvmordstanker under behandling med setmelanotid. Dette var den samme patient, som blev blind under studiet (mens patienten var i placebogruppen), og forekomsten af selvmordstanker blev vurderet ikke at være relateret til behandlingen med setmelanotid. På tværs af setmelanotids udviklingsprogram er der rapporteret om 22 tilfælde af depression ud af 561 patienter, svarende til 3,9 % [18].

Reaktioner ved injektionsstedet var hyppige for både setmelanotid og placebo. Forekomsten var dog relativt ens i begge behandlingsarme.

Der er kun begrænsede sikkerhedsdata til rådighed specifikt for behandling af børn. I EPAR angives det, at for patienterne mellem 6 og 12 år blev 2 behandlet i 3-6 måneder, 3 blev behandlet i 6-12 måneder, og 3 blev behandlet i mere end 18 måneder. Ud af de 20 patienter < 18 år i studiet (heraf 4 med Alströms syndrom) var der 4 patienter, som ophørte behandlingen: 2 pga. bivirkninger, 1, der ikke ville modtage injektioner, og 1 hvor forældrene trak barnet ud af studiet, da barnet tidligere havde oplevet hovedpine, smerter i benene og aggressiv adfærd. Ud over dette er der ikke sikkerhedsoplysninger specifikt for børn, men EMA noterer, at der ikke er rapporteret om særlige uønskede hændelser, ift. hvad der observeres i voksne [18].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er overordnet set rapporteret meget få alvorlige bivirkninger, og den hyppigste bivirkning, som var hyperpigmentering af huden, opleves som oftest ikke som et problem for patienterne. Medicinrådet bemærker dog, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til at vurdere risikoen for sjældne bivirkninger. Medicinrådet er opmærksomt på, at EMA har identificeret udvikling af melanom som en potentiel risiko. Medicinrådet understreger dog, at der ikke er observeret tilfælde af dette i udviklingsprogrammet af setmelanotid, der indeholder sikkerhedsdata fra 561 patienter. Medicinrådet vurderer, at der bør være opmærksomhed om tendens til depression og selvmordstanker ved behandling med setmelanotid. På tværs af setmelanotids udviklingsprogram er der rapporteret om 22 tilfælde af depression, og i 4 af disse tilfælde blev der også



rapporteret om selvmordstanker. Det er dog vanskeligt at vurdere, om dette skyldes lægemidlet eller komplikationer grundet den underliggende sygdom. Det er anført i EMAs produktresumé, at der skal være særlig overvågning af patienter med depression.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er væsentlig usikkerhed i vurderingen af den kliniske effekt. De væsentligste usikkerheder skyldes studiedesignet, der ikke giver mulighed for at vurdere effekten og sikkerheden af setmelanotid over for komparator ud over en 14 ugers periode. EMAs guideline for design af kliniske studier til vægttabsmedicin angiver, at effekten bør vurderes i et dobbeltblindet randomiseret klinisk studie af minimum 12 måneders varighed [23]. Derfor giver studiet ikke mulighed for at vurdere de faktiske effekter af setmelanotid ud over for effektmål, hvor man kan antage en hurtigt indsættende virkning, der ikke forstærkes ved længere tids behandling. Desuden bemærker Medicinrådet, at der også kan være en usikkerhed i vurderingen af data i den blinde, placebokontrollerede periode, i og med at blinding kan være vanskelig at opretholde, hvis patienten eller patientens pårørende oplever en mærkbar forandring ved aktiv behandling.

Usikkerheden om den kliniske effekt forstærkes yderligere af, at patienter > 12 år i RM-493-023 ikke modtog rådgivning om kost og motion, mens børn < 12 år modtog rådgivning for at sikre en passende kost ift. vækst og udvikling. Det er almindelig klinisk praksis, at patienter med BBS og svær overvægt støttes ift. kost og motion, og derfor er effekten i placeboarmen sandsynligvis underestimeret. EMA fremhæver ligeledes dette aspekt i sin guideline om design af kliniske studier til vægttabsmedicin, hvor EMA skriver, at en effektiv non-farmakologisk behandling bør indgå, og at alle patienter bør modtage ensartet rådgivning og opmuntring angående kost og motion [23].

Der er også væsentlig usikkerhed forbundet med brugen af '*daily hunger score*' til at vurdere patienternes appetit og sultfølelse. Påvirkning af sultfølelsen er et potentielt vigtigt behandlingsmål, men '*daily hunger score*' er ikke et valideret klinisk værktøj til at undersøge dette, og der er ingen referenceværdier ift., hvilke værdier der repræsenterer hhv. høje, lave eller normale værdier. Der findes validerede værktøjer til at estimere hyperfagi i kliniske studier, som er udviklet i studier af Prader-Willis syndrom [27,28]. Et af disse (Dykens Hyperphagia Questionnaire) er desuden anvendt i et studie, hvor en population af patienter med BBS blev undersøgt og sammenlignet med en kontrolpopulation matchet ift. vægt og alder. Forfatterne konkluderede, at patienter med BBS udviste signifikant højere scorer inden for '*total hyperfagiscore*' og '*behavioral subscore*' end alders- og vægtmatchede personer uden BBS [29]. Dette eller lignende værktøj er ikke anvendt i RM-493-023. Derfor er det ikke muligt at vurdere, i hvor høj grad patienterne er påvirket af hyperfagi, hverken ved studiebaseline eller efter behandling med setmelanotid.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med setmelanotid i tillæg til BSC (herfra blot benævnt setmelanotid) sammenlignet med BSC.

Analysen er baseret på studie RM-493-023, hvorfra baseline patientkarakteristik og responsdata anvendes. Herudover anvendes publiceret litteratur til at informere modellens omkostninger til bl.a. udvalgte komorbiditeter. Endelig estimeres mortaliteten forbundet med svær overvægt (*early onset obesity*) hos børn og unge via en særskilt model som funktion af alder og BMI.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 100 år, svarende til livstid. Ansøger begrundet valget med, at BBS en livslang tilstand. I RM-493-023 var patienterne gennemsnitligt 20 år med et spænd fra 6 til 46 år. Omkostninger og sundhedsgevinster i tidshorisonten er diskonteret med en rente på 3,5 %.

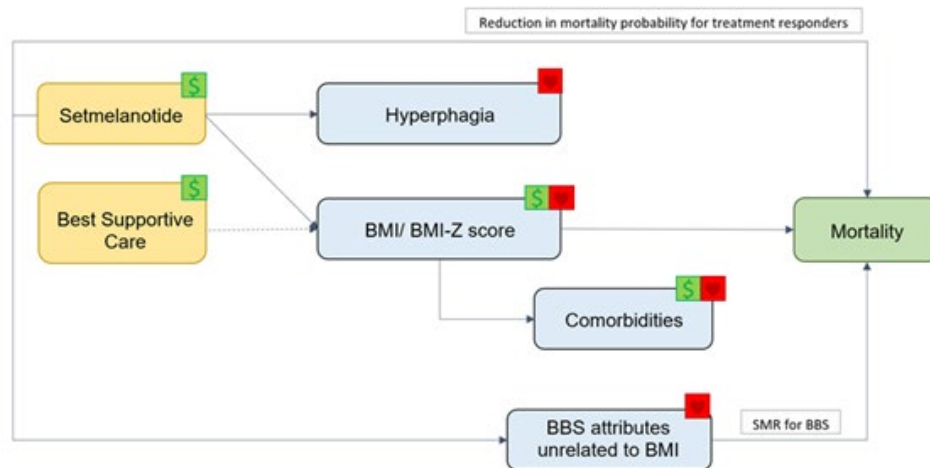
Ansøgers analyse tager udgangspunkt i en situation, hvor alle, som påbegynder behandling, er børn eller unge, svarende til ansøgers forventning til fremadrettet anvendelse af lægemidlet. To danske kliniske eksperter har bekræftet ansøger i, at de fleste personer vil blive diagnosticeret og igangsat med behandling i barndommen. I studie RM-493-023 er der en ligelig fordeling af patienter over og under 18 år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at langt de fleste patienter, som vil blive igangsat på setmelanotid er børn og unge, men vurderer dog samtidig, at op mod 20 % af de igangsatte patienter vil være voksne. Derfor ændrer Medicinrådet fordelingen fra 100 % børn og unge til 80 % børn og unge og 20 % voksne. Det har kun begrænset betydning for analysens resultat, hvilken fordeling der antages ved indtræden. Medicinrådet præsenterer dog en følsomhedsanalyse, som afspejler studiets population på 50 % børn og unge og 50 % voksne.

3.2 Model

Ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten forbundet med setmelanotid og BSC baseret på en Markov-model. Modellen har en cykluslængde på et år, og der anvendes *half-cycle correction*. Modellen består af syv helbredsstadier baseret på BMI z-score og et stadium for død. Figur 6 viser modellens opbygning.



Figur 6. Illustration af ansøgers model

I ansøgers model er setmelanotids effekt todelt. Dels modelleres en effekt på BMI/BMI z-score og dels på hyperfagi-niveau. Den vigtigste drivkraft bag de effektmæssige gevinster i modellen er drevet af setmelanotids evne til at ændre i patienternes hyperfagi-niveau. Modellen indarbejder desuden en mindre reduktion i mortalitet for patienter, som responderer på setmelanotid, hvilket er nærmere beskrevet i ansøgningens appendiks K.

Ansøger grupperer BMI/BMI z-scores for at inddele patienterne i helbredsstadier. Der er 7 BMI-stadier og 7 BMI z-stadier. Patienter fordeles indledningsvist i kategorierne på baggrund af RM-493-023. Når en patient bliver 18 år i modellen, overgår denne fra BMI z-score til den tilsvarende BMI-kategori. Overgangen baseres på en mapping-algoritme fra WHO. Kategorierne og fordelingen ved overgang fra BMI z-score til BMI ses i Tabel 9.

Tabel 9. BMI z-score og BMI samt mapping fra BMI z-score til BMI, når patienten bliver 18 år

	BMI z-score						
	1	2	3	4	5	6	7
1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1



3.2.1 Modellering af setmelanotids effekt på BMI/ BMI z-score

I RM-493-023 er respons på setmelanotid defineret ved minimum 10 %'s vægttab efter uge 52 for voksne og minimum en reduktion på 0,2 BMI z-score efter uge 52 for pædiatriske patienter. 85,7 % af børn og unge og 46,7 % af voksne oplever respons på setmelanotid i RM-493-023. For de patienter, der responderer på setmelanotid, bliver lægemidlets effekt på kropsvægten estimeret som en funktion af det gennemsnitlige fald i BMI/BMI z-score-kategorier oplevet efter 52 uger, sammenlignet med baseline. For voksne patienter, som responderer på setmelanotid opleves en BMI-reduktion på [REDACTED]. For patienter under 18 år, som responderer, antager ansøger, at behandling med setmelanotid fører til en BMI/BMI z-score-reduktion på [REDACTED]. Antagelsen beror på flere argumenter, som er nærmere beskrevet i ansøgningens afsnit 8.1.2.

3.2.2 Modellering af setmelanotids effekt på hyperfagi

Ved indtræden i modellen antager ansøger, at alle patienter har svær hyperfagi, fordi ansøger forventer, at setmelanotid har størst effekt i denne gruppe.

Ansøger angiver, at det ikke er muligt at indsamle direkte evidens for setmelanotids effekt på hyperfagi. I stedet antages det, at setmelanotid har en effekt, som baseres på relationen imellem hyperfagi og vægt. Ansøger beskriver, at det klinisk meningsfulde vægttab, som ses i RM-493-023, må være drevet af et signifikant reduceret hyperfagi-niveau. Derfor antages det, at patienter, som responderer på setmelanotid, overgår fra stadiet svær hyperfagi til stadiet mild hyperfagi.

Patienter som responderer på setmelanotid går fra stadiet svær til stadiet mild hyperfagi, og hvis de fortsætter i behandling, forbliver de i stadiet mild hyperfagi i resten af modellens tidshorizont. Patienter, som responderer på setmelanotid, og som senere ophører med behandlingen, antages at gå tilbage til stadiet svær hyperfagi. Patienter, som ikke responderer på setmelanotid, forbliver i stadiet svær hyperfagi og antages at stoppe behandlingen efter 14 ugers behandling.

Medicinerådets vurdering af modellen

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at alle patienter, som responderer på setmelanotid, overgår fra stadiet svær hyperfagi til stadiet mild hyperfagi, ikke kan understøttes af de data, som ansøger har stillet til rådighed for vurderingen. Af den grund udgår setmelanotids effekt på hyperfagi-niveau fra Medicinerådets hovedanalyse. Konsekvensen er, at patienter, som responderer på setmelanotid, ikke skifter til et andet hyperfagi-stadie. De effektmæssige gevinster, som bliver præsenteret i Medicinerådets hovedanalyse (målt i QALY), er dermed udelukkende drevet af ændringer i vægt. Medicinerådet præsenterer to kritiske følsomhedsanalyser, som afspejler alternative scenarier, der viser forskellige niveauer af tiltro til setmelanotids effekt på hyperfagi. Et scenarie, hvor alle, som responderer på setmelanotid, reduceres op til to kategorier ned, og et scenarie, hvor halvdelen af respondenterne rykkes en kategori ned.

Ansøger har antaget, at alle patienter, som tilbydes setmelanotid, vil have svær hyperfagi, idet potentialet for setmelanotid er størst for denne patientgruppe. Medicinerådet vurderer dog, på baggrund af ansøgers vignette-studie (se bilag 9.1), at der



er overlap imellem tilstandsbeskrivelserne for moderat og svær hyperfagi. Dermed er der også risiko for, at visse patienter, som vurderer, at de har svær hyperfagi, reelt har moderat hyperfagi. Medicinrådet vælger derfor at ændre fordelingen, så det antages, at 66 % har svær hyperfagi, og 34 % har moderat hyperfagi. Det er dog vigtigt at understrege, at det er et skøn fra Medicinrådet, og at estimatet uanset fordeling er behæftet med væsentlig usikkerhed og derfor bør tolkes med forsigtighed. Medicinrådet præsenterer derfor herudover følsomhedsanalyser, hvor alle patienter starter i hhv. stadiet svær hyperfagi og stadiet moderat hyperfagi.

Medicinrådet vurderer, at det er uvist, hvorvidt børn og unge under 18 år reelt vil opleve en reduktion på 2 BMI z-score-niveauer som følge af behandling med setmelanotid. Derfor præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor BMI z-score reduceres med 1 kategori, hvis der er respons på setmelanotid.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er målt i RM-493-023 med spørgeskemaerne PedsQL og IWQOL-Lite. Resultaterne fra målingerne er præsenteret i Tabel 10 og Tabel 11.

Tabel 10. Effekt af setmelanotid på EQ-5D-5L hos patienter fra 16 år i RM-493-023. 6 patienter havde nedsat kognitiv funktion, og 7 havde ikke.

	Aktiv behandlings baseline (n=13)	Ændring fra baseline til uge 52 (n=13)
Mobilitetscore, gennemsnit (SD)	■	■
Selvpleje-score, gennemsnit (SD)	■	■
Daglige aktiviteters score, gennemsnit (SD)	■	■
Smerte/ubehagsscore, gennemsnit (SD)	■	■
Angst/Depressionsscore, gennemsnit (SD)	■	■
VAS, gennemsnit (SD)	■	■

Tabel 11. Gennemsnitlig EQ-5D-5L-nyttéværdi ved 0, 14 og 52 ugers behandling med setmelanotid af patienter fra 12 år i RM-493-023

Tid i behandling	Gennemsnitlig EQ-5D-5L	Ændring fra baseline		
		Ændring (%)	Gennemsnitlig ændring	95 % CI
Baseline for aktiv behandling	■	■	■	■
14 ugers behandling	■	■	■	■
52 ugers behandling	■	■	■	■



Ansøger bruger ikke data fra RM-493-023 til beregning af nytteværdi i den sundhedsøkonomiske model. I stedet benyttes et vignette-studie og eksterne litterære kilder, som ikke har en direkte forbindelse til RM-493-023. Der er ikke anvendt danske præferencevægte i forbindelse med estimeringen af nytteværdier, men i stedet engelske og amerikanske præferencevægte.

3.3.1 Nyttéværdi for BMI-relaterede helbredsstadier

I mangel på anvendelige livskvalitetsmålinger fra RM-493-023 anvender ansøger anden litteratur til estimering af helbredsrelateret livskvalitet som funktion af vægt.

Ansøger inddeler de voksne patienter i 7 BMI-helbredsstadier og børn i 7 BMI z-helbredsstadier som beskrevet i afsnit 3.2. Ansøger har beregnet patienternes baseline nytteværdi for hver behandlingsarm med udgangspunkt i fordelingen af patienter i BMI/BMI z-kategorierne fra RM-493-023. I modellen oplever patienterne et fald i nytteværdi, når vægten stiger, og de oplever en stigning i nytteværdi, når vægten falder, som en funktion af respons på setmelanotid.

Til estimering af børn og unges helbredsrelaterede livskvalitet relativt til BMI z har ansøger anvendt et studie af Riazi et al. [35]. Her er livskvaliteten hos overvægtige børn og unge undersøgt. I studiet besvarer 96 klinisk overvægtige og 444 raske børn og unge PedsQL-spørgeskemaet, og studiet korrigerer for alder, køn, pubertetsstatus og etnicitet i sammenligningen af besvarelsenerne. Ansøger har mappet studiets PedsQL-data til EQ-5D med anvendelse af mapping-algoritmen fra Khan et al. [36]. Overgangen fra helbredsrelateret livskvalitet til nytteværdi i studiet er baseret på engelske nytteværdier.

Ansøgers mappede EQ-5D-værdi estimeres til 0,82 for den overvægtige gruppe (med en gennemsnitlig BMI z-score på 3,5) og 0,89 i den raske kontrolgruppe (med en gennemsnitlig BMI z-score på 0,3). De to estimater anvendes i forbindelse med beregningen af nytteværdi for børn og unge i BMI z-score kategorierne 0 til < 1 og 3,5 til < 4 (se evt. Tabel 9), hvorefter ansøger anvender en lineær regressionsmodel til estimering af de resterende EQ-5D-værdier i de mellemliggende kategorier.

Til estimering af voksnes helbredsrelaterede livskvalitet relativt til BMI har ansøger anvendt et amerikansk studie af Alsumali et al. [37], som er baseret på data fra Medical Expenditure Panel Survey Data (MEPS). Studiet beskriver en model, som foretager en mikrosimulering af ændringer i vægt, helbredstilstand og omkostninger til gastrisk bypass for meget overvægtige patienter. Livskvalitetsdata i studiet er baseret på EQ-5D-målinger, og populationen er sammensat på baggrund af data fra over 28.000 patienter publiceret af College of Surgeons [38]. Overgangen fra helbredsrelateret livskvalitet til nytteværdi i studiet er baseret på amerikanske nytteværdier.

3.3.2 Nyttéværdier for hyperfagi

Ansøger vurderer, at EQ-5D-5L-data fra RM-493-023 ikke kan indfange den påvirkning, som hyperfagi forventes at have på helbredsrelateret livskvalitet (se evt. ansøgningens afsnit 10.2.1). Samtidig har den systematiske litteratursøgning ikke identificeret studier, som kan afdække betydningen af hyperfagi for livskvaliteten.



For at belyse betydningen af hyperfagi på livskvalitet har ansøger estimeret tre forskellige nytteværdifaktorer: et for hvert af stadierne mild, moderat og svær hyperfagi. Værdierne er estimeret på baggrund af et vignette-baseret *time trade-off* (TTO)-studie og litteratur, som ansøger har søgt specifikt efter til formålet. Værdierne multipliceres på nytteværdierne, som for hver serie bliver estimeret på tværs af de BMI-relaterede helbredsstadier (beskrevet i afsnit 3.3.1), i hele modellens tidshorisont.

Vignetterne blev udviklet på baggrund af publiceret litteratur og gentagne interviews med klinikere med henblik på sygdomsdefinition, symptomer, screeningsprocedurer og indvirkning på patientens liv. Vignette-studiet blev gennemført med støtte fra ansøger og baserer sig på 215 repræsentanter fra den voksne engelske baggrundsbefolkning. Mænd udgjorde 39,5 % af respondenterne, og gennemsnitsalderen var 39,1 år med et spænd på 18-76 år. Ansøger har herudover antaget, at effekten af ikke-overvægtsrelaterede BBS-symptomer (såsom blindhed og nedsat kognitiv funktion) kan repræsenteres ved tillæg af en nytteværdifaktor på 0,8. Resultatet af studiet er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Oversigt over nytteværdifaktorer for hyperfagi på tværs af de fire helbredsstadier i ansøgers vignette-studie

	Resultat [95 % CI]	Måleinstrument
Hyperfagi-stadie		
Ingen hyperfagi	0,98	Vignette-baseret TTO
Mild hyperfagi	0,91 [0,90; 0,92]	
Moderat hyperfagi	0,72 [0,68; 0,76]	
Svær hyperfagi	■ [0,30; 0,46]	
Nytteværdifaktor		
Ikke-overvægtsrelaterede BBS-symptomer	0,8 [0,64; 0,96]*	Antagelse

*95 % CI er fremkommet ved en antagelse om, at standard error er 10 % af gennemsnitsværdien.

3.3.3 Fald i nytteværdi for overvægtsrelaterede komorbiditeter

Ansøger tillægger fald i nytteværdi for overvægtsrelaterede komorbiditeter i hele modellens tidshorisont. Nytteværdierne er identificeret via en systematisk litteratursøgning rettet mod helbredsrelateret livskvalitetsdata i den generelle overvægtige population samt mere målrettede litteratursøgninger med henblik på at afdække mangler i data.

Data for søvnapnø, artrose og diabetes mellitus type 2 er opnået ved brug af en lineær regressionsmodel for helbredsrelateret livskvalitet baseret på data fra Health Survey for England publiceret af Søltøft et al. [5].



Tabel 13. Fald i nytteværdi specifikt for overvægtsrelaterede komorbiditeter

	Resultat [95 % CI]	Måleinstrument	Præferencevægt
Søvnapnø	-0,034	EQ-5D-3L	UK
Artrose	-0,187	EQ-5D-3L	UK
Diabetes mellitus type 2	-0,043	EQ-5D-3L	UK
NASH	0,000	EQ-5D-3L	UK
Hjerte-kar-sygdomme	-0,066	EQ-5D-3L	UK

EQ-5D-3L: EuroQol 5 Dimension 3 Level. NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.

3.3.4 Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger

I RM-493-023 er de primære bivirkninger hyperpigmentering (59,1 %), reaktioner ved injektionsstedet (45,5 %), kvalme (22,7 %) og opkast (27,3 %). Ansøger har på baggrund af ekspertudsagn fra danske klinikere udeladt effekten af hyperpigmentering på livskvaliteten, da det ikke entydigt er en bivirkning for patienterne.

Ansøger antager, at effekten af kvalme, opkast og reaktioner ved injektionsstedet fortager sig inden for behandlingens indledende dosisregulering. Bivirkningerne påvirker derfor kun patienterne i modellen i de to første uger af det første år i behandlingen. Fald i nytteværdi relateret til bivirkningerne er ikke indsamlet via RM-493-023. I stedet anvender ansøger data fra to studier relateret til diabetes mellitus type 2 af Matza et al. [39] og Boye et al. [40]. Værdierne er præsenteret i Tabel 14. Ingen behandlingsrelaterede bivirkninger tilknyttes patienter behandlet med BSC.

Tabel 14. Fald i nytteværdi relateret til bivirkninger

Bivirkning	Resultater [95 % CI]*	Metode	Præferencevægt	Kommentar
Kvalme og opkast	-0,04 [-0,03; -0,05]	Standard gamble (SG) justeret**	-	Antaget varighed på 2 uger
Reaktion ved injektionsstedet	-0,011 [-0,009; -0,013]			

*95 % CI er fremkommet ved en antagelse om, at standard error er 10 % af gennemsnitsværdien.

**Justerede værdier på en skala fra 0 (død) til 1 (perfekt helbred). Justerede værdier er opnået via lineær transformation af de oprindelige værdier via formlen: $SG_{adj} = (SG_{opr} * (1 - \text{værste værdi})) + \text{værste værdi}$.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget for beregningen af nytteværdier i ansøgers sundhedsøkonomiske model er ikke forankret i resultaterne fra studiet RM-493-023. I estimeringen af nytteværdi baseres data på vignette-studiedata, antagelser eller anden litteratur indhentet til formålet. Der er derfor en stor sandsynlighed for, at de nytteværdier, som estimeres i den sundhedsøkonomiske model, ikke afspejler effekten af setmelanotid på patienternes livskvalitet, hverken i studiet eller i dansk klinisk praksis.



Medicinrådet har gjort ansøger bekendt med, at mapping på baggrund af Khan et al. fra børn og unges PedsQoL-værdier til EQ-5D-værdier som beskrevet i afsnit 3.3.1 ideelt set bør foretages på baggrund af individuelle patienters værdier og ikke på baggrund af aggregerede PedsQoL-værdier, som ansøger har benyttet. På Medicinrådets opfordring har ansøger eftersendt opdaterede værdier for BMI z-relateret nytteværdi, som Medicinrådet vælger at anvende som udgangspunkt for hovedanalysen. De opdaterede og oprindelige værdier er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Oversigt over oprindelige og opdaterede EQ-5D-værdier efter mapping fra PedsQoL-værdierne i studiet af Riaz et al.

BMI z-score	Opdaterede EQ-5D-værdier for børn og unge i alderen 6 til 17 år anvendt i Medicinrådets hovedanalyse	Oprindelige EQ-5D-værdier for børn og unge i alderen 6 til 17 år anvendt i ansøgers hovedanalyse
0,0-1,0	0,94	0,89
1,0-2,0	0,90	0,87
2,0-2,5	0,86	0,86
2,5-3,0	0,82	0,85
3,0-3,5	0,79	0,83
3,5-4,0	0,75	0,82
≥ 4,0	0,71	0,81

I mangel på et bedre beslutningsgrundlag anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier og QALY. Medicinrådet understreger, at alle resultater af modellens QALY-beregninger skal tolkes med meget stor forsigtighed, og at dette gør sig gældende for Medicinrådets hovedanalyse såvel som alle følsomhedsanalyser, der baserer sig på data vedrørende livskvalitet.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til komorbiditeter, BMI og BMI z-score-relaterede omkostninger samt ikke-medicinske omkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til setmelanotid, som har betydning for analysens resultat. De andre omkostningselementer har minimal betydning for analysens resultat, hvorfor Medicinrådet ikke præsenterer antagelserne yderligere.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger til setmelanotid tager udgangspunkt i doser, som afviger fra den gennemsnitlige dosis i studiet RM-493-023. I RM-493-023 var den gennemsnitlige dosis post-titrering 2,7 mg dagligt for pædiatriske patienter og 2,9



mg dagligt for voksne. Ansøger argumenterer på baggrund af kliniske ekspertvurderinger for, at den reelle dosis af setmelanotid vil være lavere end dosis fra RM-493-023:

- Protokollen for RM-493-023 definerede dosismålet til 3 mg dagligt for både voksne og pædiatriske patienter, men kliniske ekspertudsagn indikerer ifølge ansøger, at dosis ikke forventes at stige, hvis patienterne er velbehandlede ved 2 mg dagligt eller 1 mg dagligt for patienter over 16 år.
- Reduktion i dosis kan ske hos patienter, som opnår meget stort vægttab på grund af skift i terapeutisk målsætning: fra vægtreduktion til vægtvedligeholdelse. Ansøger argumenterer for, at en sådan ændring ikke forventes at opstå inden for et års behandling og derfor ikke afspejles i studiedata. Ansøger beskriver, at dosisreduktion som følge af ændret terapeutisk målsætning er observeret for setmelanotids anden indikation.

Som en konsekvens heraf beregnes nye gennemsnitlige post-titreringsdoser for setmelanotid på baggrund af startdosis, dosis ifm. titrering og følgende antagelse vedørende post-titreringsdosis:

- 2,5 mg dagligt for pædiatriske patienter (0,2 mg lavere dosis på dagsbasis)
- 2,8 mg dagligt for voksne patienter (0,1 mg lavere dosis på dagsbasis).

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelpild forbundet med administration af setmelanotid, idet ansøger antager, at overskydende medicin kan bruges til efterfølgende administrationer.

Ansøger antager, at lægemiddelomkostninger til BSC er 0 DKK, idet BSC udgøres af vejledning om kostregulering og motion, der foregår i forbindelse med sygehusbesøgene og derfor indfanges af afsnittet om monitoreringsomkostninger.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender de gennemsnitlige lægemiddeldoser fra RM-493-023, således at dosis i den sundhedsøkonomiske analyse afspejler dosis, som den fremgår i studiet RM-493-023, svarende til 2,7 mg dagligt for pædiatriske patienter og 2,9 mg dagligt for voksne patienter.

Medicinerådet konstaterer, at det er de gennemsnitlige lægemiddeldoser fra RM-493-023, som ligger til grund for effektestimaterne i studiet og den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvori ansøgers forventninger til en reduceret lægemiddeldosis indgår.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.

Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (februar 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Setmelanotid	10 mg/ml	1 ml	■	Amgros



3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med administration af setmelanotid eller BSC, idet ansøger antager, at omkostningerne forbundet med selvadministration af setmelanotid er minimale. Administrationsomkostninger relateret til BSC forventer ansøger er dækket ind af omkostninger til monitorering.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer monitoreringsomkostninger for setmelanotid og BSC og inddeler omkostningerne i monitoreringsomkostninger, omkostninger relateret til ydelser, som opstår som følge af patientens BMI, samt omkostninger til behandling af komorbiditeter. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere. Omkostningerne til monitoreringen fremgår af ansøgningens bilag 11.4.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke medtaget omkostninger til bivirkninger, idet ansøger antager, at bivirkningerne kun er påvirket i relation til fald i nytteværdi og ikke omkostninger.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens og pårørendes effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender Medicinrådets retningslinjer for enhedsomkostninger, og da patientomkostningerne samlet set har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere. Omkostningerne fremgår af ansøgningens afsnit 11.7.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fordeling af børn og unge samt voksne i modellen ved indtræden	Alle, der indtræder i modellen, er børn og unge, svarende til forventningerne til fremtidig brug af setmelanotid.	80 % af de patienter, der indtræder i modellen, er børn og unge, og 20 % er voksne, svarende til forventningerne til dansk klinisk praksis.	Afsnit 3.1
Tilgang til mapping af PedsQoL til EQ-5D-værdier	Mapping foretaget på baggrund af aggregerede PedsQoL-værdier.	Mapping foretaget på baggrund af individuelle PedsQoL-værdier, jf. metodik fra Khan et al.	Afsnit 3.3.1
Fordelingen af patienter på tværs af hyperfagi-stadier	Alle patienter har svær hyperfagi, når de indtræder i modellen.	66 % har svær hyperfagi, og 34 % har moderat hyperfagi.	Afsnit 3.2.2
Setmelanotids effekt på hyperfagi	Alle respondenter overgår fra svær til mild hyperfagi.	Ingen respondenter skifter hyperfagi-kategori.	Afsnit 3.2.2
Lægemiddel-omkostninger	2,5 mg (børn/unge) 2,8 mg (voksne)	2,7 mg (børn/unge) 2,9 mg (voksne)	Afsnit 3.4.1

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være [redacted] QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 38 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 20,5 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 18.

Resultaterne i Medicinrådets hovedanalyse afspejler udelukkende setmelanotids effekt på overvægt.



Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

Omkostningselement	Setmelanotid	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	-	■
Monitoreringsomkostninger	1.718.532	2.020.781	-302.249
Heraf vægtrelaterede omkostninger	907.438	969.635	-62.197
Heraf komorbiditetsrelaterede omkostninger	776.380	999.532	-223.152
Heraf generelle monitoreringsomkostninger	34.714	51.614	-16.900
Patientomkostninger	244.950	29.038	215.912
Totale omkostninger	■	2.049.819	■
Totale leveår	22,58	21,78	0,8
Totale QALY	■	4,3	■

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 39.970.411
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 21.512.144
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

For variable, som ansøger vurderer har særlig betydning for modellens resultat, er værdierne varieret med +/- 20 %. I situationer, hvor variationen ikke gav mening, har ansøger varieret værdierne med en absolut værdi. For visse variable gav det ifølge ansøger bedre mening at ændre variable i grupper (f.eks. hyperfagi-relaterede bivirkninger og nytteværdier). Ansøgers følsomhedsanalyser er præsenteret i ansøgningens afsnit 12.2.1.

Medicinrådet har vurderet, at der er seks følsomhedsanalyser, som har særlig relevans for vurderingen, og som er præsenteret i Tabel 19. Den helt afgørende følsomhedsanalyse er scenarierne, som repræsenterer setmelanotids evne til at reducere patienternes hyperfagi-niveau, hvorfor der er foretaget fire forskellige følsomhedsanalyser, som afspejler forskellige grader af tillid til, at setmelanotid har en effekt på hyperfagi-niveauet.



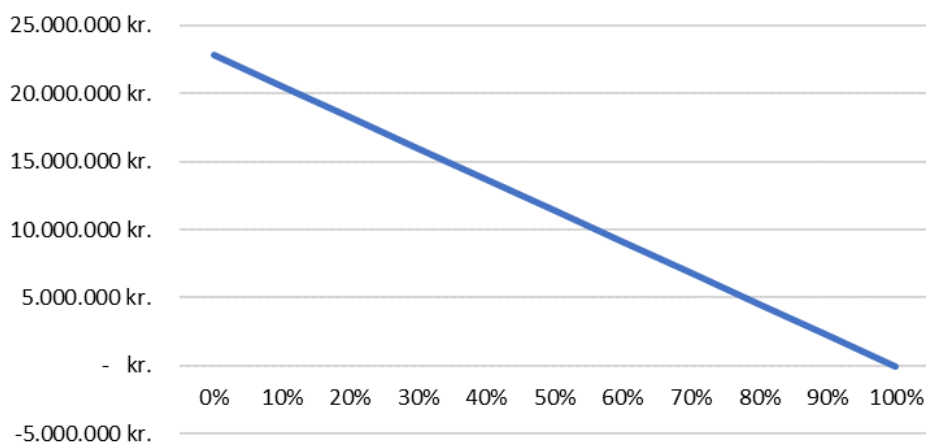
Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser relativt til hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		■	■	■
Setmelanotids effekt på BMI z	Reduktion på 1 BMI z-kategori.	■	■	■
Fordeling af børn/unge	Patientpopulationen er 50 % børn/unge og 50 % voksne	■	■	■
Skift i hyperfagi-stadie som følge af behandling med setmelanotid	Alle respondenter rykkes op til to stadier ned	■	■	■
	Halvdelen af respondenterne rykkes ét stadie ned	■	■	■
Patienters hyperfagi-niveau ved indtræden i modellen	100 % har svær hyperfagi	■	■	■
	100 % har moderat hyperfagi	■	■	■
Lægemedeldosis	Reduceret til 2,5 mg/dag for børn/unge og til 2,8 mg/dag for voksne	■	■	■

Da lægemiddelprisen på setmelanotid er den primære driver bag omkostningsforskellene på setmelanotid og BSC, har lægemiddelprisen også afgørende betydning for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor præsenteres i Figur 7 de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for setmelanotid.



ICER ved forskellige rabatniveauer af apotekets indkøbspris (AIP)



Figur 7. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for setmelanotid beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

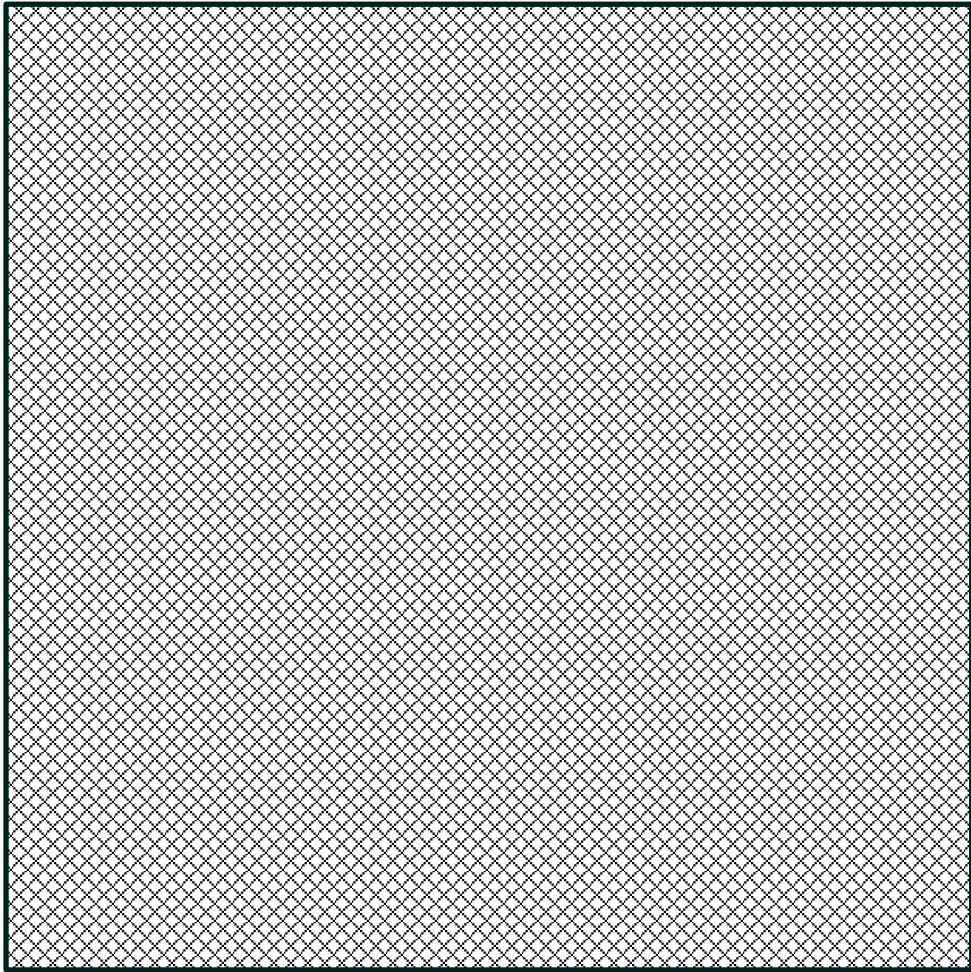
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I den benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle inputparametre på én gang.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 8. Figur 9 præsenterer sandsynligheden for, at setmelanotid vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 8.

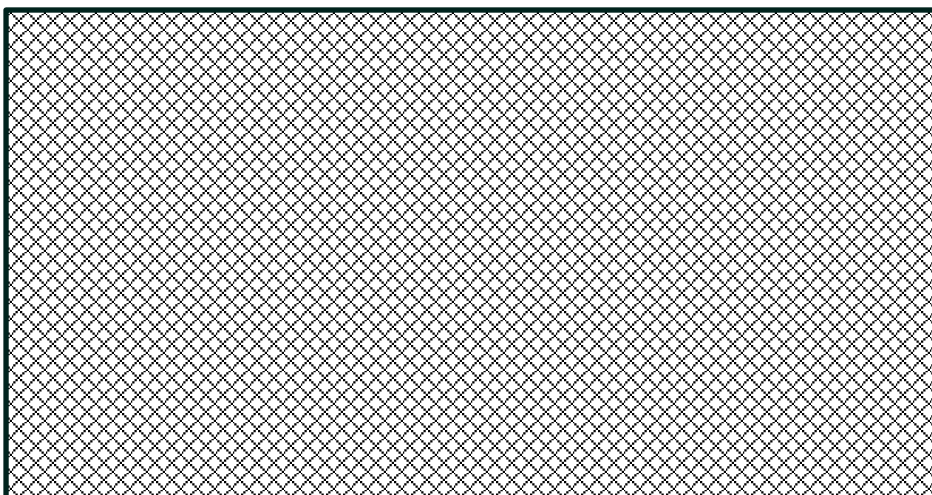
Figur 8 afspejler, at alle punkterne i simuleringen falder inden for de to nordlige kvadranter, hvor setmelanotid estimeres dyrere sammenlignet med BSC. Samtidig falder langt størstedelen af simuleringerne specifikt i den nordøstlige kvadrant, hvor setmelanotid er dyrere og mere effektiv end BSC. En enkelt simulering falder i den nordvestlige kvadrant, hvor setmelanotid er dyrere og dårligere end komparator.

Figur 9 afspejler, at der med de givne rammer for analysen ikke vil opstå en situation, hvor setmelanotid kan vurderes at være omkostningseffektiv (målt på y-aksen, 1 = 100 % omkostningseffektiv, 0 = 0 % omkostningseffektiv) relativt til BSC.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende forholder sig til usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså f.eks. ikke, at visse sandsynligheder kan ændre sig over tid.



Figur 8. Probabilistisk følsomhedsanalyse



Figur 9. *Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)*



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der er ■ pædiatriske patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med setmelanotid. Ansøger antager en konstant prævalens på ■ pædiatriske patienter over budgetkonsekvensens femårige tidshorisont. Ansøger antager, at markedsandelen for setmelanotid i situationen, hvor Medicinrådet anbefaler setmelanotid, vil stige fra ■ i år fem.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet ændrer markedsoptaget i år 2-5 til 100 %, idet Medicinrådet forventer, at et lægemiddel, som anbefales som standardbehandling til populationen, hvor der i forvejen intet behandlingsalternativ findes, må forventes at blive anvendt til den fulde population.

Samtidig vurderer Medicinrådet, at der er ca. 100 personer (børn/unge og voksne) i Danmark som er kandidater til behandling.

Tabel 20. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Setmelanotid	20	100	100	100	100
BSC	80	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Setmelanotid	0	0	0	0	0
BSC	100	100	100	100	100

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af setmelanotid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 21. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 166 mio. DKK i år 5.

Tabel 21. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Diskussion

Vurderingen af den kliniske effekt af setmelanotid er baseret på et usikkert datagrundlag. Studiedesignet, hvor den placebokontrollerede periode varer 14 uger, betyder, at Medicinrådet ikke kan vurdere potentialet for vægttab ved længere tids behandling med setmelanotid, og umiddelbart er 14 uger ikke tilstrækkeligt til at vurdere det fulde omfang af en vægttabsbehandling. Data efter 52 uger er ikke egnede til at vurdere setmelanotids effekt, da de er ukontrollerede og højest sandsynligt påvirket af bias. Derudover tillod studieprotokollen ikke, at patienterne modtog rådgivning om kost og motion i løbet af studiet, hvorved placebogruppen ikke har fået en behandling, der lever op til dansk klinisk praksis.

Studiet har ikke indsamlet data, der gør det muligt at vurdere, om patienternes eventuelle underliggende hyperfagi påvirkes. De tilgængelige kliniske værktøjer til at måle hyperfagisk adfærd er ikke blevet anvendt. I stedet blev patienternes subjektive sultfølelse målt ved et ikke-valideret spørgeskema ('*daily hunger score*'), men disse data kan ikke overføres til at vurdere hyperfagisk adfærd. Dermed er patienternes niveau af hyperfagi i studiet ukendt både ved baseline og efter endt studiebehandling. Endelig er der utilstrækkelige data for helbredsrelateret livskvalitet til, at Medicinrådet kan vurdere, om behandlingen med setmelanotid påvirker denne.

Pba. af de tilgængelige studiedata kan Medicinrådet alene konkludere, at behandling med setmelanotid førte til et beskedent vægttab for både voksne og børn efter 14 uger. Medicinrådet kan ikke vurdere den faktisk forventede størrelse af vægttabet ved længere tids behandling, eller om patienterne eventuelt udviser mindre hyperfagisk adfærd eller oplever ændringer i deres helbredsrelaterede livskvalitet.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i en cost-utility-analyse, som baserer QALY-gevinsten på setmelanotids evne til at reducere patienternes vægt og reducere deres hyperfagi-niveau. Effekten som følge af ændringer i hyperfagi-niveau driver langt størstedelen af QALY-gevinsterne. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt data, som understøtter, at setmelanotid formår at ændre på patienternes hyperfagi-niveau, hvorfor Medicinrådets analyse ekskluderer setmelanotids effekt på hyperfagi-niveauet. Det resulterer i inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK og inkrementelle QALYs på [REDACTED]. Det svarer til en ICER på [REDACTED] DKK. Dermed afspejler Medicinrådets analyse udelukkende omkostningseffektiviteten forbundet med setmelanotids evne til at reducere vægten hos patienterne.

Analysen er behæftet med en række usikkerheder. Den primære usikkerhed kommer til udtryk ved manglende data på setmelanotids evne til at påvirke hyperfagi-niveauet hos patienterne, som responderer på lægemidlet. Derudover er det usikkert, hvordan præcis inddeling af patienters hyperfagi-niveau skal måles og fastsættes. Den tilgængelige litteratur tyder på, at kategorisering på baggrund af adfærdsmønster og vaner er det, der bedst kan afspejle, hvor svært ramt af hyperfagi en person er. Endelig er det usikkert, i hvor høj grad nytteværdier fra et engelsk vignette-studie, som er gennemført blandt en voksen engelsk baggrundsbefolkning, afspejler danske forhold.



6. Referencer

1. Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag* [internet]. 2023;19:115–32. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36741589>
2. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* [internet]. 1999;36(6):437–46. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874630>
3. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome- Now and in the Future. *Front Pediatr* [internet]. 2018;6:23. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487844>
4. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9.
5. Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: Data from the 2003 Health Survey of England. *Quality of Life Research*. 2009;18(10):1293–9.
6. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. *MDM Policy Pract* [internet]. 2023;8(1):23814683231159024. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37056295>
7. Guo DF, Cui H, Zhang Q, Morgan DA, Thedens DR, Nishimura D, et al. The BBSome Controls Energy Homeostasis by Mediating the Transport of the Leptin Receptor to the Plasma Membrane. *PLoS Genet*. 2016;12(2).
8. 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).
9. Forsythe E, Mallya UG, Yang M, Huber C, Cala ML, Greatsinger A, et al. Burden of hyperphagia and obesity in Bardet-Biedl syndrome: a multicountry survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1).
10. Kolotkin RL, Zeller M, Modi AC, Samsa GP, Quinlan NP, Yanovski JA, et al. Assessing weight-related quality of life in adolescents. *Obesity*. 2006;14(3):448–57.
11. Hjortshøj TD, Grønskov K, Rosenberg T, Brøndum-Nielsen K. [Bardet-Biedl syndrome. Insight into this rare inherited syndrome can lead to new knowledge of molecular mechanisms]. *Ugeskr Laeger* [internet]. 2005;167(22):2394–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987029>



12. Hjortshøj TD, Grønskov K, Philp AR, Nishimura DY, Riise R, Sheffield VC, et al. Bardet-Biedl syndrome in Denmark: Report of 13 novel sequence variations in six genes. *Hum Mutat.* 2010;31(4):429–36.
13. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021;16(2).
14. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Imcivree. 2023.
15. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno G, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859–68.
16. Forsythe E, Haws RM, Argente J, Beales P, Martos-Moreno G, Dollfus H, et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: phase 3 trial results. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1).
17. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *European Journal of Human Genetics.* 2007;15(12):1193–202.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report - Imcivree [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
19. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years) [internet]. [citeret 7. december 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
20. Reinehr T, Lass N, Toschke C, Rothermel J, Lanzinger S, Holl RW. Which amount of BMI-SDS reduction is necessary to improve cardiovascular risk factors in overweight children? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101(8):3171–9.
21. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(23):2417–26.
22. Kolsgaard MLP, Joner G, Brunborg C, Anderssen SA, Tonstad S, Andersen LF. Reduction in BMI z-score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study - a hospital/public health nurse combined treatment. *BMC Pediatr.* 2011;11.



23. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management [internet]. 2016. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
24. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*. 2005;123(3):493–505.
25. Horn DB, Almandoz JP, Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. Bd. 134, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. s. 359–75.
26. Dansk Endokrinologisk Selskab. National Behandlingsvejledning: Svær overvægt: ikke-kirurgisk behandling. 2023.
27. Matesevac L, Vrana-Diaz CJ, Bohonowych JE, Schwartz L, Strong T V. Analysis of Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) scores in typically developing individuals and those with Prader-Willi syndrome. *Sci Rep*. 2023;13(1):20573.
28. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1816–26.
29. Sherafat-Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, Sapp JC, Hicks MD, Kim RC, et al. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Obes*. 2013;8(5):e64-7.
30. National Center for Health Statistics - Centers for Disease Control and Prevention. CDC Extended BMI-for-age Growth Charts [internet]. 2022 [citeret 12. januar 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.cdc.gov/growthcharts/Extended-BMI-Charts.html>
31. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res*. 2001;9(2):102–11.
32. Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR. Health-related quality of life varies among obese subgroups. *Obes Res*. 2002;10(8):748–56.
33. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes*. 2016;6(4):233–42.
34. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329–41.
35. Riazi A, Shakoor S, Dundas I, Eiser C, McKenzie SA. Health-related quality of life in a clinical sample of obese children and adolescents. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:134.



36. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7):693–706.
37. Alsumali A, Egualé T, Bairdain S, Samnaliev M. Cost-Effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2018;28(8):2203–14.
38. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011;254(3):410–20; discussion 420-2.
39. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res*. 2007;16(7):1251–65.
40. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ*. 2011;12(3):219–30.
41. Howell TA, Matza LS, Mallya UG, Goldstone AP, Butsch WS, Lazarus E. Health state utilities associated with hyperphagia: Data for use in cost-utility models. *Obes Sci Pract* [internet]. 2023;9(4):376–82. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37546284>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme

Formand	Indstillet af
Allan Bayat <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab

Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Tørring <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Kjær Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Malene Landbo Børresen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Line Jarvig <i>Farmaceut</i>	Dans Selskab for Sygehusapoteksledelse
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Elsebet Østergaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Nicolai Rasmus Preisler (næstformand) <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden
Tina Duelund Hjortshøj <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Iris Seegert Jaatog <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag 1 – Vignette-studie til estimering af fald i nytteværdi forbundet med hyperfagi

Vignetterne er kopieret fra supplementet til artiklen fra Howell et al. [41], der danner grundlaget for estimeringen af faldet i nytteværdi associeret med hyperfagi.

Supplemental Table S1. Health State A: No Hyperphagia

T	
Subjective experience	<ul style="list-style-type: none">• You usually eat a normally sized meal and feel full• You can eat a normal meal and not feel hungry until the next meal• Thinking about food does not interfere with your normal activities of daily living
Observable behaviors	<ul style="list-style-type: none">• You rarely overeat to the point of discomfort• You eat 3 meals per day with 1 or 2 snacks• You usually do not eat during the hour before you go to bed• You do not eat when you wake up during the night• You rarely try to sneak food without people knowing
Impact	<ul style="list-style-type: none">• You do not become overly distressed or upset when denied food• Hunger and eating behavior do not interfere with your ability to perform daily activities such as self-care, getting around, leisure activities, and work or school• Hunger and eating behavior do not interfere with your relationships with family and friends
Weight	<ul style="list-style-type: none">• You are at your current weight



Supplemental Table S2. Health State B: Mild Hyperphagia

K	
Subjective experience	<ul style="list-style-type: none">• You sometimes do not feel full after a normally sized meal• You become hungry again within 2 hours after eating a meal• Thinking about food sometimes interferes with your normal activities of daily living
Observable behaviors	<ul style="list-style-type: none">• You sometimes overeat to the point of discomfort• You eat 3 meals per day with more than 2 snacks• You sometimes eat during the hour before you go to bed• You eat when you wake up during the night about once per week• You occasionally try to sneak food without people knowing
Impact	<ul style="list-style-type: none">• You become mildly distressed or upset when denied food• Because of hunger and eating behavior, you have slight problems performing daily activities such as self-care, getting around, leisure activities, and work or school• Because of hunger and eating behavior, you have slight problems with your relationships with family and friends
Weight	<ul style="list-style-type: none">• You are at your current weight



Supplemental Table S3. Health State C: Moderate Hyperphagia

F	
Subjective experience	<ul style="list-style-type: none">• You usually do not feel full after a normally sized meal• You become hungry again within 1 hour after eating a meal• Thinking about food often interferes with your normal activities of daily living
Observable behaviors	<ul style="list-style-type: none">• You often overeat to the point of discomfort• You eat more than 3 meals per day with more than 3 snacks• You often eat during the hour before you go to bed• You eat a large number of calories when you wake up during the night about 2-3 times per week• You try to sneak food without people knowing about twice per week
Impact	<ul style="list-style-type: none">• You become moderately distressed or upset when denied food• Because of hunger and eating behavior, you have moderate problems performing daily activities such as self-care, getting around, leisure activities, and work or school• Because of hunger and eating behavior, you have moderate problems with your relationships with family and friends
Weight	<ul style="list-style-type: none">• You are at your current weight



Supplemental Table S4. Health State D: Severe Hyperphagia

V	
Subjective experience	<ul style="list-style-type: none">• You almost never feel full after a normally sized meal• You become hungry again almost immediately after eating a meal• Thinking about food almost always interferes with your normal activities of daily living
Observable behaviors	<ul style="list-style-type: none">• You overeat to the point of discomfort at most meals• You eat almost constantly• You eat during the hour before you go to bed almost every night• You eat a large number of calories when you wake up during the night almost every night• You try to sneak food without people knowing almost every day
Impact	<ul style="list-style-type: none">• You become extremely distressed or upset when denied food• Because of hunger and eating behavior, you have severe problems performing daily activities such as self-care, getting around, leisure activities, and work or school• Because of hunger and eating behavior, you have severe problems with your relationships with family and friends
Weight	<ul style="list-style-type: none">• You are at your current weight



Supplemental Table S5. Utility and Disutility Comparison by Age

Health State Utilities and Disutilities	Younger (n=113)	Older (n=102)	P-value
Health state utilities			
A: No hyperphagia	0.984 (0.026)	0.986 (0.016)	0.411
B: Mild hyperphagia	0.898 (0.107)	0.920 (0.098)	0.125
C: Moderate hyperphagia	0.698 (0.324)	0.707 (0.277)	0.827
D: Severe hyperphagia	0.290 (0.469)	0.138 (0.687)	0.063
Disutilities of hyperphagia			
B-A: Mild hyperphagia vs no hyperphagia	-0.085 (0.104)	-0.066 (0.099)	0.167
C-A: Moderate hyperphagia vs no hyperphagia	-0.286 (0.322)	-0.279 (0.278)	0.872
D-A: Severe hyperphagia vs no hyperphagia	-0.694 (0.466)	-0.848 (0.682)	0.057

Data reported as mean (standard deviation).

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk