



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Setmelanotid

Vom 1. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	24
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Rhythm Pharmaceuticals, Inc.....	37
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Parma GmbH	93

5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	98
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	103
5.5	Stellungnahme der AGA, DAG, DDG	113
D.	Anlagen.....	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Setmelanotid ist entsprechend Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Absatz 1 Satz 7 SGB V, Lifestyle Arzneimittel) als Abmagerungsmittel grundsätzlich von der Verordnung ausgeschlossen. Mit Beschluss vom 20. Januar 2022, geändert am 21. April 2022, besteht jedoch für Setmelanotid eine Ausnahme vom Verordnungsausschluss im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren (Inkrafttreten am 30. April 2022). Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Setmelanotid am 1. Juni 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Mai 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (G22-21) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Setmelanotid nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Setmelanotid (Imcivree) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Setmelanotid wie folgt bewertet:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der zwei offenen, multizentrischen, einarmigen, nicht-randomisierten Phase-III-Studien 012 und 015 vor. Die beiden Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid bei Patientinnen und Patienten mit POMC-/PCSK1-Mangel-Adipositas (Studie 012) bzw. mit LEPR-Mangel-Adipositas (Studie 015). Nach einer bis zu 12-wöchigen Dosistitrationsphase schloss sich eine 10-wöchige Behandlungsphase mit Setmelanotid an. Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 5 kg (bzw. 5 %, wenn der Ausgangswert < 100 kg) an Gewicht gegenüber Baseline nach der offenen Behandlungsphase verloren hatten und die Setmelanotid weiterhin gut vertrugen, durften am weiteren Verlauf der Studie teilnehmen. Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden von der aktiven Behandlung ausgeschlossen.

Nach der 10-wöchigen Behandlungsphase mit Setmelanotid folgte eine sogenannte Withdrawal-Phase, in der Setmelanotid abgesetzt wurde und die Patientinnen und Patienten über 4 Wochen Placebo und nachfolgend wieder Setmelanotid (verblindet) erhielten. Im Anschluss folgte eine 32-wöchige Behandlungsphase mit Setmelanotid.

In die Studien konnten jeweils Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen werden, die eine genetisch bestätigte POMC- oder PCSK1-Mangel-bedingte Adipositas (Studie 012) bzw. LEPR-Mangel-Adipositas (Studie 015) aufwiesen. Alle Patientinnen und Patienten mussten dabei eine Adipositas anhand folgender Kriterien aufweisen: Adipositas ≥ 95 . Perzentile für die jeweilige Altersgruppe (für Kinder und Jugendliche) bzw. BMI ≥ 30 kg/m² (bei Erwachsenen). Relevantes Ausschlusskriterium für die Studien war eine frühere bariatrische Operation mit einer dauerhaften Gewichtsreduktion von > 10 % gegenüber vor der Operation; Patientinnen und Patienten mit einem Gewichtsverlust < 10 % oder einer nicht erfolgreichen Operation kamen hingegen für eine Studienteilnahme in Frage. Die Studiendauer betrug etwa 52 Wochen und als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde in den Studien der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion ≥ 10 % nach 1 Jahr Behandlung erhoben.

Für Patientinnen und Patienten mit gutem Ansprechen auf Setmelanotid, die die Studie 012 bzw. 015 erfolgreich beendet hatten, bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der

Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Diese Studie ist noch nicht final abgeschlossen.

Insgesamt wurden in beiden Studien jeweils 15 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren zwischen 7 und 37 Jahren alt (im Median 16 Jahre in der Studie 012 bzw. 23 Jahre in der Studie 015). Dabei war ein Großteil der Patientinnen und Patienten mindestens 12 Jahre alt (in der Studie 012 ca. 67 % und in der Studie 015 ca. 93 %). Die Patientinnen und Patienten wogen zu Baseline der Studie 012 im Median etwa 114 kg (medianer BMI 39 kg/m²) bzw. in der Studie 015 etwa 132 kg (medianer BMI 47 kg/m²). Alle Patientinnen und Patienten der Studien erhielten eine oder mehrere Behandlungen für unterschiedliche Begleiterkrankungen, wie Behandlungen für Mangel an adrenokortikotropem Hormon, arteriellen Hochdruck und Diabetes mellitus (Studie 012) bzw. Behandlungen für Vitamin-D-Mangel/-Prophylaxe, Hypothyroidismus und Störungen der körperlichen Reifung (Studie 015).

Mortalität

Die Anzahl an Todesfällen wurde in den Studien 012 und 015 im Rahmen der Sicherheits-erfassung erhoben. Es gab einen Todesfall in der Studie 015.

Morbidität

Körpergewicht und Body-Max-Index (BMI)

In beiden Studien wurden Körpergewicht und Körpergröße jeweils in dreifacher Wiederholung zu jeder Visite erhoben. Anhand des Körpergewichts und der Körpergröße wurde der BMI bzw. der altersadjustierte BMI-z-Score (Altersgruppe < 18 Jahre) ermittelt.

Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Diese Endpunkte werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als bedeutsame Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Als primärer Endpunkt in beiden Studien wurde dabei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\geq 10\%$ Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline erhoben. In beiden Studien erreichte jeweils ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten nach 52 Wochen eine Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ (Studie 012: 12 von 14 Patientinnen und Patienten, Studie 015: 8 von 15 Patientinnen und Patienten).

Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen. Es zeigt sich zwar in der Studie 012, dass die Patientinnen und Patienten während des 4-wöchigen Absetzens von Setmelanotid wieder an Körpergewicht zunehmen, jedoch ist unsicher, inwieweit die Zunahme des Körpergewichts vergleichbar ist zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und damit weitere für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse für die Nutzenbewertung abgeleitet werden können.

Hinsichtlich des BMIs zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten in der Studie 012 eine relevante Reduktion des BMIs zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. In der Studie 015 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb die Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Da für den BMI-z-Score für die Altersgruppe < 18 Jahre ausschließlich Patientenlistings vorliegen, können die Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In beiden einarmigen Studien konnte nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline eine Reduktion des Körpergewichts und in der Studie 012 zudem eine Reduktion des BMIs beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI (BMI-z-Score) liegen jedoch nicht vor.

Während die Werte zu Baseline auf ein deutlich höheres Körpergewicht und einen erhöhten BMI der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, sind am Studienende nach 52 Wochen die anthropometrischen Werte zwar noch nicht im Bereich altersgleicher Personen der Normbevölkerung, jedoch weisen die Ergebnisse auf eine deutliche Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs hin.

Hinsichtlich des natürlichen Krankheitsverlaufs ist festzustellen, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten kontinuierlich an Körpergewicht zunehmen und dadurch eine ausgeprägte Adipositas entwickeln. Diese geht mit einer stark erhöhten Mortalität und Morbidität einher². Insbesondere sind dabei kardiovaskuläre, metabolische, respiratorische und orthopädische Komplikationen relevant, die bereits im Kindesalter auftreten können. Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden Anwendungsgebiet der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs einen bedeutsamen klinischen Stellenwert, welche bis jetzt aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten nicht erreicht werden konnten. Bei den vorliegenden genetischen Erkrankungen kann jedoch mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine spontanen Verbesserungen auftreten.

Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist. Grundsätzlich ist jedoch eine relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs in diesem Anwendungsgebiet als Therapieziel zu betrachten, da diese die relevante Ausprägung der vorliegenden genetisch begründeten Adipositas darstellen und ursächlich sind für die damit einhergehenden Komorbiditäten. Dessen unbenommen wäre die Erhebung von weiteren Morbiditätspunkten wünschenswert gewesen, die die Auswirkungen der Adipositas auf die Patientinnen und Patienten zeigen können (wie z. B. Schmerz, Körperliche Belastbarkeit, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten).

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind.

Hunger

Der Endpunkt „Hunger“ wurde in den Studien anhand des Fragebogens „Hunger-Score“ erhoben. Es erfolgte die Erhebung mittel des „Daily Hunger Questionnaires“ sowie des „Global Hunger Questionnaires“.

Der „Daily Hunger Questionnaire“ erhob den täglichen Hunger vor dem Frühstück. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die den Hunger von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) abbildet. Für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre wurde eine 5-stufige Likert-Skala mit einem Smiley-System verwendet. Dabei wurde der Endpunkt über die Operationalisierung „Verbesserung des Hungergefühls um 25 %“ in den Studien erhoben, wobei die Relevanz des Schwellenwerts nicht ausreichend begründet wurde.

Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und

² siehe auch Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) zu Setmelanotid (Imcivree), https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf (Zugriff: 3. November 2022).

schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.

Insgesamt ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine Einschätzung hinsichtlich des gegenwärtigen Zustandes als auch des Ausgangszustandes des Hungers quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion vornehmen können. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.

Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten zum einen ursächlich für die Gewichtszunahme ist und damit auch ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt. Hinzu kommen die bereits beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Hungergefühls über einen bestimmten Zeitraum.

Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der „Global Hunger Questionnaire“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob. Der „Daily Hunger Questionnaire“ wird trotz der Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.

Hinsichtlich des „Daily Hunger Questionnaires“ zeigte mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Studien eine Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 %.

Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.

Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden Studien die (patientenberichteten) Fragebögen Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite, Pediatric Quality of Life (PedsQL) und Short Form 36 (SF-36) erfasst. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf bzw. aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 012 und 015 im Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung von Setmelanotid bis 30 Tage nach der letzten Setmelanotid-Gabe erfasst.

In der Studie 012 trat bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 40 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf. In der Studie 015 traten bei ca. 20 % ein UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf. Nur eine Patientin bzw. ein Patient bracht die Studie 015 aufgrund eines UEs ab.

Depressivität und Suizidalität

Personen mit einer schwer ausgeprägten Adipositas weisen verstärkt eine depressive Symptomatik und Suizidalität auf. Darüber hinaus weist die EMA⁴ darauf hin, dass Arzneimittel, die im zentralen Nervensystem wirksam sind, im Zusammenhang mit Depressivität und Suizidalität stehen können. Sowohl Depressivität als auch Suizidalität wurde in den Studien 012 und 015 im Rahmen der UEs erhoben.

Die Depressivität wurde in den Studien 012 und 015 mittels Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), einem Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität erhoben. Der Fragebogen erhebt in der Altersgruppe ≥ 12 Jahre die Stärke der depressiven Symptomatik anhand einer Selbstbeurteilung über die letzten 2 Wochen. Die Summenwert-Skala des PHQ-9 lässt sich in 4 Kategorien zur Abbildung der Stärke der depressiven Symptomatik einteilen: 0 bis 4 = minimal; 5 bis 9 = mild; 10 bis 14 = mittelgradig; 15 bis 27 = schwer.

In der Studie 012 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der depressiven Symptomatik nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline durch die Gabe von Setmelanotid. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten im Verlauf der Studie 015 können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Die Suizidalität wurde in den Studien 012 und 015 mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline bzw. im Studienverlauf können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Gesamtbewertung

Für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der einarmigen Studien 012 und 015 vor.

Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.

In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und in der Studie 012 eine relevante Reduktion des BMIs jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI (BMI-z-Score) liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Setmelanotid zum Teil schwere (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie ein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten. Bei der Depressivität zeigten sich in der Studie 012 nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline; die Ergebnisse der Studie 015 sowie zur Suizidalität in beiden Studien können aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur

Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegten Studien 012 und 015 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

Darüber hinaus durften in den Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten im weiteren Studienverlauf behandelt werden, die eine Mindestgewichtsabnahme während der Setmelanotid-Gabe erreichten und eine gute Verträglichkeit von Setmelanotid aufwiesen. Folglich werden nur Patientinnen und Patienten mit gutem Ansprechen auf Setmelanotid über 40 Wochen in der Studie weiterbehandelt. Vor diesem Hintergrund bestehen Unsicherheiten, ob die Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Setmelanotid abbildet.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Imcivree“ mit dem Wirkstoff Setmelanotid. Imcivree wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel“.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der einarmigen Studien 012 und 015 vor.

Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.

In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs (in der Studie 012) jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Setmelanotid zum Teil schwere (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie ein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten. Bei der Depressivität zeigten sich in der Studie 012 nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline. Verwertbare Daten für die Depressivität der Studie 015 sowie zur Suizidalität in beiden Studien liegen nicht vor.

Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien 012 und 015 liegt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Setmelanotid abbildet, da ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Mindestgewichtsabnahme und eine gute Verträglichkeit von Setmelanotid aufwiesen, im weiteren Studienverlauf behandelt wurden.

In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem

Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 140 bis 280 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Es bestehen insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Prävalenz für die LEPR-Mangel-Adipositas. Insgesamt wird daher die Spanne als tendenziell überschätzt angesehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imcivree (Wirkstoff: Setmelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Setmelanotid sollte durch in der Therapie mit Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurde der entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die tägliche Anfangsdosis von Setmelanotid bei Kindern von 6 bis 11 Jahren beträgt 0,5 mg, ab Woche 6 kann diese auf 2 mg erhöht werden. Laut Fachinformation kann bei Patientinnen und Patienten in diesem Alter eine weitere Erhöhung der Dosis auf 2,5 mg erfolgen. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beginnen mit einer täglichen Anfangsdosis von 1 mg,

die ab Woche 3 auf 2 mg täglich erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann gemäß Fachinformation auf maximal 3 mg erhöht werden.

Die entsprechende Dosis Setmelanotid wird täglich subkutan injiziert.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Setmelanotid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren					
Setmelanotid	0,5 mg - 2,5 mg	0,5 mg - 2,5 mg	1 x 0,5 mg - 1 x 2,5 mg	365	365 x 0,5 mg 365 x 2,5 mg
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren					
Setmelanotid	1 mg - 3 mg	1 mg - 3 mg	1 x 1 mg - 1 x 3 mg	365	365 x 1 mg 365 x 3 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Setmelanotid 10 mg / ml	3 - 20 ED	3 381,10 €	1,77 €	192,50 €	3 186,83 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Setmelanotid eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Am 27. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Setmelanotid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Oktober 2022 2. November 2022 16. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre)

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Setmelanotid wie folgt ergänzt:**

Setmelanotid

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BANz AT 24.01.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Setmelanotid:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil in der Reduktion des Körpergewichts bzw. des Body-Mass-Indexes, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Studien 012 und 015: multizentrische, einarmige Phase III Studien bei Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahren mit POMC/PCSK1- (012) bzw. LEPR-Mangel Adipositas (015)

Mortalität

Endpunkt Studie	Setmelanotid	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamt mortalität^a		
012	15	0 (0)
015	15	1 (6,7)

Morbidität

Endpunkt Studie	Setmelanotid			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[90%-KI]	p-Wert
Körpergewicht, ≥ 10 % Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline				
012	14 ^c	12 (85,71)	[61,46; 97,40] ^d	< 0,0001 ^e
015	15 ^c	8 (53,3)	[30,00; 75,63] ^d	< 0,0001 ^e
	N	Patientinnen und Patienten (%)	Mittelwert (SD)	LS-Mean [90%-KI] p-Wert
BMI^f				
012	13 ^f			
Baseline		13 (100) ^g	37,80 kg/m ² (7,67)	
Woche 52		11 (84,61) ^g	27,57 kg/m ² (4,88)	
Veränderung zu Woche 52		11 (84,61) ^g	-27,32 % (8,97)	-27,7 % ⁱ [-30,75; -24,65] < 0,0001
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^g			
BMI-z-Score (Altersgruppe < 18 Jahre)				
012	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^j			
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^j			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[90%-KI]	p-Wert
Hunger-Score (Daily Hunger Questionnaire)^k Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 % (Altersgruppe ≥ 12 Jahre) (ergänzend dargestellt)				
012	14 ^c			
Average Hunger	9	5 (55,55) ^l	[28,92; 88,89] ^d	< 0,0001 ^m
Worst (most) Hunger	9	4 (44,44) ^l	[19,29; 80,71] ^d	< 0,0004 ^m
Morning Hunger	9	5 (55,55) ^l	[28,92; 88,89] ^d	< 0,0001 ^m
015	15 ^c			
Average Hunger	14	9 (64,29) ^l	[39,04; 84,73] ^d	< 0,0001 ^m
Worst (most) Hunger	14	10 (71,43) ^l	[46,00; 89,60] ^d	< 0,0001 ^m
Morning Hunger	14	9 (64,29) ^l	[39,04; 84,73] ^d	< 0,0001 ^m

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.ⁿ

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Setmelanotid			
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)				
012	15	15 (100,0)		
015	15	15 (100,0)		
UE Schweregrad ≥ 3				
012	15	0 (0)		
015	15	3 (20,0) ^f		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
012	15	6 (40,0)		
015	15	3 (20,0)		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte				
012	15	0 (0)		
015	15	1 (6,7)		
	N ^f	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mittelwert (SD)	LS-Mean ^p [90%-KI] p-Wert
Depressivität (mittels PHQ-9) Altersgruppe ≥ 12 Jahre				
012	13			
Baseline		8 (61,54) ^o	6,9 (3,52)	
Woche 52		8 (61,54) ^o	5,3 (4,37)	-21,09 [-55,83; 13,65] 0,1534
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^q			
Suizidalität (mittels C-SSRS)				
012	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^q			
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^q			
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</p> <p>b. Die Daten basieren auf der Sicherheitspopulation (SAS): Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Anzahl Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung der Sicherheit nach Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>c. Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set (FAS): Patientinnen und Patienten mit mindestens einer beliebigen Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung zu Baseline. Unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient 5 kg Gewichtsverlust (oder 5 % Gewichtsverlust bei Patientinnen und Patienten mit < 100 kg Körpergewicht zu Baseline) während der initialen offenen Behandlungsphase von 12 Wochen Dauer erreichten oder in der doppelblinden placebo-kontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden.^f</p>				

- d. Studie 012: N = 14; Studie 015: N = 15.
- e. Zweiseitiges KI nach Clopper-Pearson-Methode.
- f. Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der interessierenden Population einen Gewichtsverlust von 10 % erreichen würden.
- g. Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten auf dem Designated Use Set (DUS): Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Anzahl Verabreichungen der Studienmedikation, für die während der initialen 12-wöchigen offenen Behandlungsphase ein Gewichtsverlust von mindestens 5 kg ($\geq 5\%$ bei Patientinnen und Patienten < 100 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) berichtet wurde und die in der anschließenden doppelblinden placebo-kontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden.
- h. Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS.
- i. In Studie 015 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.
- j. Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-BMI und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.
- k. Für die Altersgruppe < 18 Jahre wurde der BMI-z-Score ermittelt. Da für den BMI-z-Score ausschließlich Patientenlistings vorliegen, werden die Daten nicht abgebildet.
- l. 11-stufige Likert-Skala; höhere Werte bedeuten ein größeres Hungergefühl.
- m. Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem FAS unter Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.
- n. Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der interessierenden Population eine $\geq 25\%$ ige Verbesserung des Hungergefühls erreichen würden.
- o. In den Studien wurden die Lebensqualitätsfragebögen IWQOL-Lite, SF-36 und PedsQL erhoben. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf bzw. aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene können die Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.
- p. Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS, ohne Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.
- q. Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-PHQ-9 und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.
- r. Zu geringe Rücklaufquoten zu Baseline bzw. im Studienverlauf, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.
- s. Laut nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren.

Abkürzungen:

DUS = Designated Use Set; FAS = Full Analysis Set; IWQOL-Lite = Impact of Weight on Quality of Life Lite Version; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PedsQL = Pediatric Quality of Life; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; SAS = Safety Analysis Set; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form 36; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= Unerwünschtes Ereignis.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

ca. 140 bis 280 Patientinnen und Patienten

3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imcivree (Wirkstoff: Setmelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Setmelanotid sollte durch in der Therapie mit Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4 Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	
Setmelanotid	58 159,65 € - 290 798,24 €
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren	
Setmelanotid	116 319,30 € - 387 730,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Setmelanotid eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel eingesetzt werden können:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 24. Januar 2023
BAnz AT 24.01.2023 B3
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Setmelanotid
(Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre)

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Setmelanotid wie folgt ergänzt:

Setmelanotid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Setmelanotid:

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil in der Reduktion des Körpergewichts bzw. des Body-Mass-Indexes, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Studien 012 und 015: multizentrische, einarmige Phase III Studien bei Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahren mit POMC/PCSK1- (012) bzw. LEPR-Mangel Adipositas (015)

Mortalität

Endpunkt Studie	Setmelanotid	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität ^a		
012	15	0 (0)
015	15	1 (6,7)

Morbidität

Endpunkt Studie	Setmelanotid			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[90 %-KI]	p-Wert
Körpergewicht, ≥ 10 % Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline				
012	14 ^c	12 (85,71)	[61,46; 97,40] ^d	< 0,0001 ^e
015	15 ^c	8 (53,3)	[30,00; 75,63] ^d	< 0,0001 ^e
	N	Patientinnen und Patienten (%)	Mittelwert (SD)	LS-Mean [90 %-KI] p-Wert
BMI^f				
012	13 ^f			
Baseline		13 (100) ^g	37,80 kg/m ² (7,67)	
Woche 52		11 (84,61) ^g	27,57 kg/m ² (4,88)	
Veränderung zu Woche 52		11 (84,61) ^g	-27,32 % (8,97)	-27,7 % ⁱ [-30,75; -24,65] < 0,0001
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^g			

^{*} Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht: am 1. September 2022), sofern nicht anders indiziert.



BMI-z-Score (Altersgruppe < 18 Jahre)

012	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^j			
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^j			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[90 %-KI]	p-Wert

Hunger-Score (Daily Hunger Questionnaire)^k

Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 % (Altersgruppe ≥ 12 Jahre) (ergänzend dargestellt)

012	14 ^c			
Average Hunger	9	5 (55,55) ^l	[28,92; 88,89] ^d	< 0,0001 ^m
Worst (most) Hunger	9	4 (44,44) ^l	[19,29; 80,71] ^d	< 0,0004 ^m
Morning Hunger	9	5 (55,55) ^l	[28,92; 88,89] ^d	< 0,0001 ^m
015	15 ^c			
Average Hunger	14	9 (64,29) ^l	[39,04; 84,73] ^d	< 0,0001 ^m
Worst (most) Hunger	14	10 (71,43) ^l	[46,00; 89,60] ^d	< 0,0001 ^m
Morning Hunger	14	9 (64,29) ^l	[39,04; 84,73] ^d	< 0,0001 ^m

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.ⁿ

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Setmelanotid	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)		
012	15	15 (100,0)
015	15	15 (100,0)

UE Schweregrad ≥ 3

012	15	0 (0)
015	15	3 (20,0) ^f

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

012	15	6 (40,0)
015	15	3 (20,0)

UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

012	15	0 (0)
015	15	1 (6,7)

	N ^l	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mittelwert (SD)	LS-Mean ^p [90 %-KI] p-Wert
--	----------------	---	-----------------	---

Depressivität (mittels PHQ-9)

Altersgruppe ≥ 12 Jahre

012	13			
Baseline		8 (61,54) ^o	6,9 (3,52)	
Woche 52		8 (61,54) ^o	5,3 (4,37)	-21,09 [-55,83; 13,65] 0,1534

015 Es liegen keine bewertbaren Daten vor.^q

Suizidalität (mittels C-SSRS)

012	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^q			
015	Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^q			

a Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.

b Die Daten basieren auf der Sicherheitspopulation (SAS): Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Anzahl Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung der Sicherheit nach Verabreichung der Studienmedikation.

c Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set (FAS): Patientinnen und Patienten mit mindestens einer beliebigen Verabreichung der Studienmedikation und mit mindestens einer Untersuchung zu Baseline. Unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient 5 kg Gewichtsverlust (oder 5 % Gewichtsverlust bei Patientinnen und Patienten mit < 100 kg Körpergewicht zu Baseline) während der initialen offenen Behandlungsphase von 12 Wochen Dauer erreichten oder in der doppelblinden placebo-kontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden. Studie 012: N = 14; Studie 015: N = 15.

d Zweiseitiges KI nach Clopper-Pearson-Methode.



- e Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der interessierenden Population einen Gewichtsverlust von 10 % erreichen würden.
- f Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten auf dem Designated Use Set (DUS): Patientinnen und Patienten mit einer beliebigen Anzahl Verabreichungen der Studienmedikation, für die während der initialen 12-wöchigen offenen Behandlungsphase ein Gewichtsverlust von mindestens 5 kg ($\geq 5\%$ bei Patientinnen und Patienten < 100 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) berichtet wurde und die in der anschließenden doppelblinden placebo-kontrollierten Withdrawal-Phase berücksichtigt wurden.
- g Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS.
- h In Studie 015 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.
- i Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-BMI und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.
- j Für die Altersgruppe < 18 Jahre wurde der BMI-z-Score ermittelt. Da für den BMI-z-Score ausschließlich Patientenlistings vorliegen, werden die Daten nicht abgebildet.
- k 11-stufige Likert-Skala; höhere Werte bedeuten ein größeres Hungergefühl.
- l Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem FAS unter Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.
- m Einseitiger p-Wert, der sich aus einem exakten Binomialtest ergibt. Annahme, dass mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der interessierenden Population eine $\geq 25\%$ ige Verbesserung des Hungergefühls erreichen würden.
- n In den Studien wurden die Lebensqualitätsfragebögen IWQOL-Lite, SF-36 und PedsQL erhoben. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf bzw. aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene können die Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.
- o Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen und basieren auf dem DUS, ohne Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 12 Jahre.
- p Modellbasierte zusammenfassende Statistiken aus einem gemischten Längsschnitt-Varianzanalysemodell mit festem Effekt für Woche, Baseline-PHQ-9 und Random-Effekt für Subjekt, einseitiger p-Wert aus dem Modell.
- q Zu geringe Rücklaufquoten zu Baseline bzw. im Studienverlauf, weshalb auf die Ergebnisdarstellung verzichtet wurde.
- r Laut nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren.

Abkürzungen:

DUS = Designated Use Set; FAS = Full Analysis Set; IWQOL-Lite = Impact of Weight on Quality of Life Lite Version; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PedsQL = Pediatric Quality of Life; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; SAS = Safety Analysis Set; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form 36; SUE = Schwerewiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

ca. 140 bis 280 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imcivree (Wirkstoff: Setmelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Setmelanotid sollte durch in der Therapie mit Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	
Setmelanotid	58 159,65 € – 290 798,24 €
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren	
Setmelanotid	116 319,30 € – 387 730,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Setmelanotid eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit



Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel eingesetzt werden können:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Setmelanotid zur Behandlung der Adipositas ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Mai 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Setmelanotid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LE



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, \geq 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Setmelanotid
- **Handelsname:** Imcivree
- **Therapeutisches Gebiet:** Adipositas und Kontrolle von Hunger (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Rhythm Pharmaceuticals Inc.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-824)

Modul 1

(PDF 413,38 kB)

Modul 2

(PDF 430,44 kB)

Modul 3

(PDF 1,00 MB)

Modul 4

(PDF 3,17 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/837/>

01.09.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LE
Nutzenbewertung G-BA

(PDF 982,03 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 373,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022
 - Mündliche Anhörung: 10.10.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Setmelanotid - 2022-06-01-D-824*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.10.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LE
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Oktober 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Setmelanotid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Rhythm Pharmaceuticals, Inc	22.09.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	21.09.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.09.2022
Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	22.09.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rhythm Pharmaceuticals, Inc						
Herr Schmeil	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Touchot	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Caesar	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Wabitsch	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Knerr-Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Hartmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Prof. Dr. Schönermark	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Rhythm Pharmaceuticals, Inc

Datum	21. September 2022
Stellungnahme zu	Setmelanotide (IMCIVREE™)
Stellungnahme von	Rhythm Pharmaceuticals, Inc

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Langzeitdaten – Setmelanotide zur Behandlung von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Nutzenbewertung für Setmelanotide, ein Orphan Produkt zur Behandlung von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas, die beiden Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 berücksichtigt. Beide Studien sind einarmige klinische Studien mit einer Studiendauer von 52 Wochen [1,2].</p> <p>Nach Einreichung des Dossiers am 1. Juni 2022 wurden die Ergebnisse von weiteren Untersuchungen der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet verfügbar. Diese nun vorliegenden Studiendaten bestätigen in ihrer Gesamtheit die bereits in Modul 4 vorgelegten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide über eine Studiendauer von bis zu 3 Jahren. Eine ergänzend vorliegende Fallstudie mit 2 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas bestätigt den Erhalt der klinischen Wirkung und Sicherheit von Setmelanotide von bis zu 7 Jahren.</p> <p>Methodische Grundlage der Erhebung von Langzeitdaten ist die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 (NCT03651765) welche Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas einschließt, die klinische Studien (Indexstudien) mit Setmelanotide und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen, erfolgreich beendet hatten [3]. Unter Berücksichtigung des zum</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit gutem Ansprechen auf Setmelanotide, die die Studie 012 bzw. 015 erfolgreich beendet hatten, bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Diese Studie ist noch nicht final abgeschlossen.</p> <p>Sowohl die eingereichten Daten der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 als auch die ergänzend eingereichten Daten zu den Fallstudien mit zwei Patientinnen und Patienten mit POMC-Mangel Adipositas werden für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht separat berücksichtigt.</p>

Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbaren Interim-Studienreports von Studie RM-493-022 wurden in Modul 4 die Ergebnisse von 7 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas dargestellt. Weitere seit kurzem verfügbare Analysen von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas in Studie RM-493-022 erlauben nun eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bis zu einer Behandlungsdauer von 3 Jahren oder mehr.

Aufgrund der besonderen Bedeutung der nun ergänzend verfügbaren Langzeitergebnisse für eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei sehr vulnerable Patienten mit hoher Krankheitslast ab frühester Kindheit berichtet das pharmazeutische Unternehmen diese Ergebnisse nachfolgend in der Stellungnahme. Alle ergänzend vorgelegten Ergebnisse aus Studie RM-493-022 mit einer Behandlungsdauer bis zu 7 Jahren bestätigen die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien RM-493-012 (POMC-Mangel Adipositas) und RM-493-015 (LEPR-Mangel Adipositas) mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Ergebnisse zur Langzeitwirkung von Setmelanotide sind für den deutschen Versorgungskontext von besonderer Bedeutung da sie behandelnden Ärzten und betroffenen Patienten eine Orientierung zur langfristig zu erwartenden klinischen Wirksamkeit von Setmelanotide erlaubt. Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt die Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z.

Die in der Stellungnahme berücksichtigte Quellendokumente sind:

- Clément K et al. 2022 – Long term efficacy of Setmelanotide in patients with POMC or LEPR deficiency obesity. Poster ENDO 2022 [4].

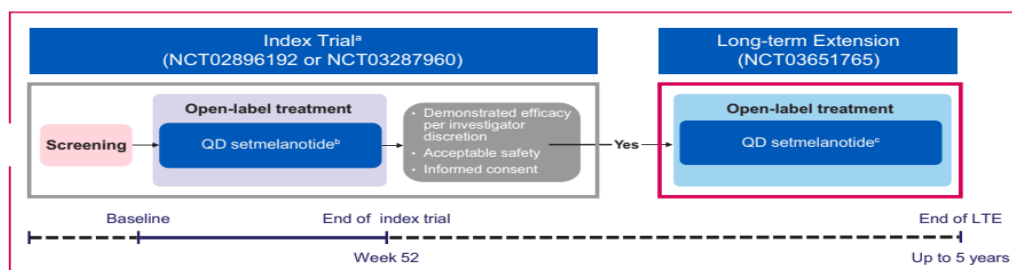
- Clément K. et al. 2022 – Long-term efficacy of setmelanotide in patients with obesity due to POMC-, PCSK1, and LEPR biallelic deficiency. Abstract ENDO 2022 [5].
- Rhythm Pharmaceuticals, Inc. 2022 – RM-493-022. Long-term effects of Setmelanotide on weight-related parameters in patients with POMC and LEPR deficiency obesities [6]
- Rhythm Pharmaceutical, Inc. 2022 - Protocol RM-493-pool LongtermPPL. Listing 1: weight-related parameters over the time. Date of report: 25. May 2022 [7]
- Kühnen P & Clément K. 2022 – Long.term MC4R agonist treatment in POMC-deficient patients. [8].

Clément K et al. 2022 [4]. Long-term efficacy of setmelanotide in patients with POMC or LEPR deficiency obesity

In einer Analyse des Langzeiteffektes von Setmelanotide unter Berücksichtigung von Patienten ≥ 6 Jahre aus den Zulassungsstudien RM-493-012 (NCT02896192) und RM-493-015 (NCT03287960) bestätigten Clément et al [4] den Nachweis eines langandauernden Effektes von Setmelanotide auf die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas. In die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 (NCT03651765) und die vorgelegte Analyse eingeschlossen wurden Patienten die die jeweilige Zulassungsstudie nach einer Behandlung von 52 Wochen erfolgreich beendet hatten und in einen Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie einwilligten. Zum Zeitpunkt 29. Oktober 2021 erhielten 28 Patienten (15 (53,6%) ≥ 18 Jahre und 13 Patienten (46,4%) < 18 Jahre) eine Behandlung mit Setmelanotide in einer der

beiden Indexstudien, von denen 24 Patienten ihre Behandlung in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 fortsetzten. Von den 24 in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten beendeten 3 Patienten die Studie vorzeitig. Die in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten erhielten eine Behandlung mit Setmelanotide über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten (n=21) oder 36 Monaten (n=15). Die Nachbeobachtungsstudie war zum Zeitpunkt der vorgelegten Analyse nicht abgeschlossen und nicht alle Patienten hatten den Datenschnitt nach 24 oder 36 Monaten Behandlung erreicht. Das Studiendesign ist grafisch in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Studiendesign



*Index trial data were previously presented at ObesityWeek[®]; November 1-5, 2021; Virtual. [†]Setmelanotide treatment during the index trial occurred for up to 52 weeks. [‡]Setmelanotide treatment continued for up to 5 years within the LTE. LTE, long-term extension; QD, once daily.

Quelle: Clément [4]

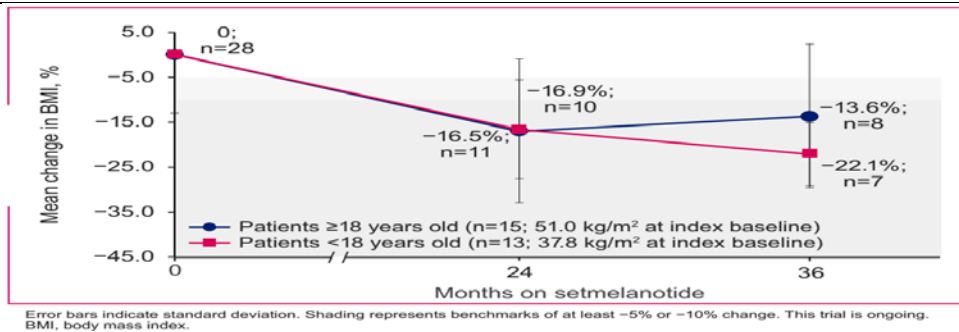
Die vorgelegte Analyse ist eine gepoolte Analyse von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas. Der BMI zur Baseline der Indexstudie betrug 44,9 kg/m² für alle Patienten (n=28) bzw. 51 kg/m² für Patienten ≥ 18 Jahre (n=15) und 37,8 kg/m² für Patienten < 18 Jahre (n=13).

Der mittlere (SD) BMI für alle Patienten in der Nachbeobachtungsstudie betrug 36,3 kg/m² (11,3) zum Monat 24 und 36,8 kg/m² (13,1) zum Monat 36.

Die mittlere Änderung (SD) des BMI bei Patienten in der Nachbeobachtungsstudie gegenüber der Baseline der Indexstudie betrug -16,7% (16,0; n=21) nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren und -17,5% (20,5%; n=15) nach einer Behandlungsdauer von 3 Jahren (Abbildung 2). Hierbei berichteten sieben von 10 Patienten (70%) und 5 von 8 (62,5%) ≥ 18 Jahre eine $\geq 10\%$ Reduktion des Körpergewichtes zum Monat 24 und Monat 36. Für Patienten < 18 Jahre (n=13) mit einem mittleren (SD) BMI-z Score von 3,6 (0,4) zur Baseline der Indexstudie resultierte eine Reduktion des BMI-z um -0,9 (0,0; n=10) nach 2 Jahren und -0,7 (1,4; n=4) nach 3 Jahren Behandlung mit Setmelanotide (Abbildung 3).

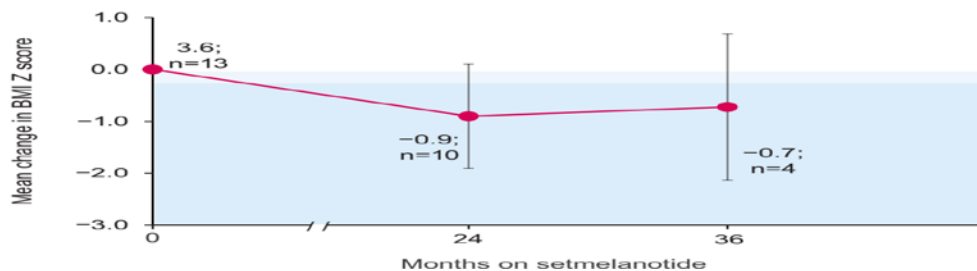
Für alle Patienten (n=28) wurden unerwünschte Ereignisse (TEAEs) berichtet. Ebenso häufig wurden TEAEs mit vermutetem Bezug zur Studienmedikation berichtet von denen jedoch keines als schwerwiegend eingestuft wurde. Auch traten während der Nachbeobachtungsstudie keine unerwünschten Ereignisse auf, die nicht bereits schon während der Indexstudie aufgetreten waren. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Hautpigmentierung in 25 Patienten (89,3%) und Erythem der Injektionsstelle in 23 Patienten (82,1%).

Abbildung 2: Mittlere Änderung des BMI nach 24 und 36 Monaten gegenüber der Baseline der Indexstudie für Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas ≥ 18 Jahre oder < 18 Jahre



Quelle: Clément [4]

Abbildung 3: Mittlere Änderung des BMI-z nach 24 und 36 Monaten gegenüber Baseline der Indexstudie für Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas < 18 Jahre



Quelle: Clément [4]

Zusammenfassung von Clément et al [4]

Die Untersuchung des Langzeiteffektes von Setmelanotide unter Berücksichtigung von 28 in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 eingeschlossenen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas aus den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 bestätigte die Wirksamkeit

und Sicherheit von Setmelanotide über einen Zeitraum von 24 und 36 Monaten Behandlung. Auch nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten zeigte Setmelanotide weiterhin eine klinisch relevante Reduktion der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte BMI, BMI-z und Körpergewicht.

Um den deutschen Versorgungskontext und die erwartete Verordnungsrealität von Setmelanotide abzubilden und mit den verfügbaren Studiendaten in Beziehung zu setzen hat das pharmazeutische Unternehmen eine ergänzende Untersuchung der Langzeitwirkung von Setmelanotide vorgelegt [6]. Ausgangspunkt war die Einschätzung, dass nur Patienten, die auf eine initiale Behandlung mit Setmelanotide hin eine deutliche Reduktion des Körpergewichtes und des BMI zeigen tatsächlich für eine Langzeitbehandlung in Frage kommen. Für alle anderen Patienten bei denen das nicht der Fall ist, ist davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Setmelanotide wegen mangelndem Therapieerfolg nicht dauerhaft fortgeführt werden wird. In diesem Sinne besteht die eigentliche Zielpopulation für Setmelanotide aus jener Subgruppe von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas, die deutlich ansprechen.

In Übereinstimmung mit der vorgenannten Hypothese wurden in der ergänzend durchgeführten Langzeituntersuchung nur Patienten berücksichtigt, welche zur Studienwoche 52 der jeweiligen Indexstudie eine Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ und bei pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) eine Reduktion des BMI-z Scores um $\geq 0,3$ versus Baseline der Indexstudie erreicht hatten. Hierbei entspricht eine Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$ dem primären Endpunkt der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-012. Eine Änderung des BMI-z ist am oberen Ende einer als klinisch relevant bewerteten Änderung des BMI-z von 0.2 bis 0.3 bei pädiatrischen Patienten. Die vorgelegte Analyse entspricht somit einer

“Responder“ Analyse unter Berücksichtigung des primären Studienendpunktes als Zielkriterium für den Einschluss eines Patienten oder nicht. Somit ist diese Auswertung verschieden von Clément [4,5] welche alle Patienten berücksichtigte, die nach Einschätzung des Investigators die jeweilige Indexstudie erfolgreich abgeschlossen hatte und in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse sind in einem separaten Studienreport verfügbar, der nachfolgend berichtet wird [6].

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.: 2022 [6]. Long-term effects of Setmelanotide on weight-related parameters in patients with POMC and LEPR deficiency obesities. Report 27. Juni 2022.

In der vorgelegten gepoolten Langzeituntersuchung von Patienten in Studie RM-493-022 (NCT03651765) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden Patienten ≥ 6 Jahre mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas berücksichtigt, welche eine der folgenden klinischen Studien (Indexstudien) mit einer Studiendauer von 52 Wochen erfolgreich beendet hatten (siehe Studienreport S 9):

- RM-493-012 (NCT02896192), Phase 3 trial in patients with POMC deficiency obesity
- RM-493-015 (NCT03287960), Phase 3 trial in patients with LEPR deficiency obesity
- RM-493-011 (NCT02507492), Phase 2 trial in patients with POMC deficiency obesity

- RM-493-014 (NCT03013543), Phase 2 trial in patients with rare genetic diseases of obesity (“basket” trial, which included one patient with POMC deficiency obesity)

Alle eingeschlossenen Patienten wurden unmittelbar nach Beendigung der Indexstudie in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossen, ohne dass eine Unterbrechung zwischen den Studien-Visits auftrat (Abbildung 4). Der zeitliche Abstand zwischen den Studien-Visits war 3 Monate. Die Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum hinweg keine Empfehlungen zur Ernährung oder dem Bewegungsmanagement.

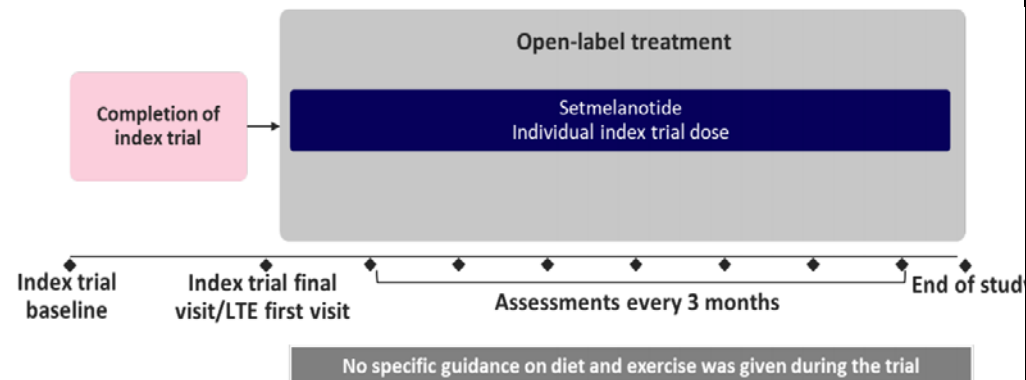
In die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossen wurden erwachsene und pädiatrische Patienten die die folgenden Zielkriterien zur Studienwoche 52 versus Baseline der Indexstudie erfüllten:

- Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre: Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$.
- Pädiatrische Patienten < 18 Jahre: Reduktion des BMI-z Scores um $\geq 0,3$.

Hinsichtlich des Einschlusskriteriums Körpergewichtes bei erwachsenen Patienten entspricht das berücksichtigte Zielkriterium dem, mit der Zulassungsbehörde vereinbarten primären Wirksamkeitsendpunkt der Zulassungsstudien RM-493-012 (POMC-Mangel Adipositas) und RM-493-015 (LEPR-Mangel Adipositas). In diesem Sinne entspricht die vorgelegte Analyse

einer **“Responder“ Analyse** unter Berücksichtigung von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas aus den genannten Indexstudien.

Abbildung 4 Schematische Darstellung der Langzeit Datenerhebung



Quelle: Rhythm [6]

Die patientenindividuellen Ergebnisse für die Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z zum Zeitpunkt der Baseline, Monat 12, 18, 24, 36 und letzter Studienvisit (last visit) sind separat in einer Tabelle (RM-493-Pool LongTerm PPL vom 25. Mai 2022) dargestellt [7]. Der zugrundeliegende Datenschnitt war Oktober 2021 für Daten zur Wirksamkeit und November 2021 für Daten zur Sicherheit von Setmelanotide.

Disposition und Demographie

Die Studienberichte für die Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sowie Registerauszüge für alle berücksichtigten Studien liegen dem G-BA vor. In die Langzeitanalyse eingeschlossen wurde Patienten welche das definierte

Zielkriterium zum Ende der jeweiligen Indexstudie erfüllt hatten. Die vorgelegte Analyse entspricht somit formal einer "Responder" Analyse unter Berücksichtigung von Körpergewicht und BMI-z als Zielkriterium.

Insgesamt wurden 24 Patienten in der Analyse berücksichtigt. von denen drei Patienten (12,5%) die Nachbeobachtungsstudie abbrachen. jedoch ohne Bezug zu unerwünschten Nebenwirkungen als Grund für den Abbruch (Tabelle 1).

Tabelle 1: Disposition für alle Woche 52 "Responder"

Disposition	Darstellung	Gesamtzahl "Responder" (N=24)
Eingeschlossen in LTE Studie	n (%)	24 (100,0)
Laufend in LTE Studie	n (%)	21 (87,5)
Studienabbruch von LTE Studie	n (%)	3 (12,5)
Abbruch durch Eltern/Betreuer	n (%)	1 (4,2)
Abbruch durch Patient	n (%)	1 (4,2)
Lost to follow up	n (%)	1 (4,2)

Quelle: Rhythm [6], Table 1

Angaben zur Demographie und zur Charakterisierung zur Baseline der Indexstudie sind in Tabelle 2 verfügbar. Von den 24 eingeschlossenen Patienten aus den Indexstudien waren 15 Patienten (62,5%) mit POMC-Mangel Adipositas und 9 Patienten (37,5%) mit LEPR-Mangel Adipositas diagnostiziert. Das Durchschnittsalter (SD) der Patienten betrug 18,58 (7,35)

Jahre, der mittlere BMI (SD) und der mittlere BMI-z (SD) betragen 41,47 kg/m² (10,24) und 3,44 (0,45) zur Baseline der Indexstudie. Weitergehende Angaben sind im vorliegenden Studienreport [6] verfügbar.

Tabelle 2: Demographie und Baseline Characteristics für alle Woche 52 “Responder“ (ausgewählt)

Eigenschaft	Alle “Responder“ (N=24)	
Alter bei Einschluss in Index-Studie (n=24)	Mean (SD)	18,58 (7,35)
	Median	16,50
	Min, max	8,36
Alterskategorie	≥ 18 Jahre / < 18 Jahre	11 (46,8%) / 13 (54,2%)
Erkrankung	POMC / LEPR	15 (62,5%) / 9 (37,5%)
Körpergröße bei Einschluss in Indexstudie (n=24)	Mean (SD)	168,25 cm (13,81 cm)
	Median	169,50 cm
	Min, max	126,0 cm, 195,0 cm
Körpergewicht bei Einschluss in Indexstudie (n=24)	Mean (SD)	120,48 kg (37,89)
	Median	115,33 kg
	Min, max	46,6 kg, 208,7 kg
BMI zur Baseline (n=24)	Mean (SD)	41,47 kg/m ² (10,24)
	Median	40,16 kg/m ²
	Min, max	26,60, 69,70
	Mean (SD)	3,44 (0,45)

BMI-z score zur Baseline in Patienten < 18 Jahre (n=13)	Median	3,62
	Min, max	2,6, 4,1
Quelle: Rhythm [6], Table 2		

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der vorgelegten "Responder" Analyse für den Endpunkt Körpergewicht zur Baseline der Indexstudie und nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlung mit Setmelanotide zusammen. In der Analyse berücksichtigt wurden Patienten ≥ 18 Jahre zur Baseline der Indexstudie (N=11). Nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlung resultierte jeweils eine klinisch relevante Reduktion des mittleren (SD) Körpergewichtes gegenüber der Baseline der Indexstudie von -36,66 kg (14,76) nach 12 Monaten (n=11), -34,62 kg (22,45) nach 24 Monaten (n=11) und von -35,39 kg (23,59) nach 36 Monaten (n=8) Behandlung mit Setmelanotide. Die Änderung (Reduktion) des Körpergewichtes war klinisch relevant und für die drei betrachteten Zeitpunkte statistisch signifikant und blieb über den gesamten in der Analyse berücksichtigten Zeitraum von 36 Monaten Behandlung erhalten. Die korrespondierende prozentuale mittlere (SD) Reduktion des Körpergewichtes betrug -25,07% (7,70) nach 12 Monaten, -22,93% (12,47) nach 24 Monate und -24,43% (13,20) nach 36 Monaten, das Ergebnis war für die drei betrachteten Zeitpunkte ebenfalls statistisch signifikant und über den betrachteten Studienzeitraum nahezu unverändert.

Tabelle 3: Änderung des Körpergewichtes gegenüber der Baseline der Indexstudie für alle Woche 52 "Responder" ≥ 18 Jahre zur Baseline (N=11)

	Index Baseline	Monat 12	Monat 24	Monat 36
Absolute Veränderung des Körpergewichtes gegenüber der Index Baseline (kg)				
n	11	11	11	8
Mean (SD)	145,45 (32,89)	-36,66 (14,76)	-34,62 (22,45)	-35,39 (23,59)
90% CI	127,48; 163,43	- 44,73 - 28,60	-46,88; - 22,35	-51,19; - 19,59
Median	138,00	-31,70	-26,60	-29,00
Min; max	103,4; 208,7	-64,9; -19,0	-65,7; -8,4	-69,4; -9,9
Prozentuale Veränderung des Körpergewichtes gegenüber der Index Baseline (%)				
n		11	11	8
Mean (SD)		-25,07 (7,70)	-22,93 (12,47)	-24,43 (13,20)
90% CI		-29,27 -20,86	-29,74 - 16,12	-33,27; - 15,59
Median		-25,78	--22,58	-25,24
Min; max		-37,2; -14,4	-42,3; -6,4	-38,4; -5,8
Quelle: Rhythm [6], Table 4				

Bei Berücksichtigung des primären klinischen Endpunktes der Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015, definiert als "Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ gegenüber dem Körpergewicht zur Baseline der Indexstudie" erreichten 100% (11 von 11), 81,8% (9 von 11) und 87,5% (7 von 8) erwachsenen Patienten das Zielkriterium nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlungsdauer.

- Monat 12: 11 von 11 Patienten (100%)
- Monat 24: 9 von 11 Patienten (81,8%)
- Monat 36: 7 von 8 Patienten (87,5%)

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der vorgelegten "Responder" Analyse für die Endpunkte BMI und BMI-z zur Baseline der Indexstudie und nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlung mit Setmelanotide zusammen. In der Analyse des BMI berücksichtigt wurden alle in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten (N=24), in die Analyse des BMI-z wurden alle in die Nachbeobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten < 18 Jahre (N= 13).

Nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlung resultierte für die in der Analyse berücksichtigten Patienten eine klinisch relevante Reduktion des mittleren (SD) BMI gegenüber der Baseline der Indexstudie von $-10,44 \text{ kg/m}^2$ (4,28) nach 12 Monaten (n=24), $-9,15 \text{ kg/m}^2$ (6,51) nach 24 Monaten (n=23) und von $-10,62 \text{ kg/m}^2$ (8,02) nach 36 Monaten Behandlung (n=15) mit Setmelanotide. Die Änderung (Reduktion) des BMI war klinisch relevant und statistisch signifikant und blieb über den gesamten in der Analyse berücksichtigten Zeitraum von 36 Monaten Behandlung erhalten. Die korrespondierende

prozentuale mittlere (SD) Reduktion des BMI betrug -24,75% (8,21) nach 12 Monaten (n=24) -20,97% (12,99) nach 24 Monaten (n=23) und -24,04% (17,85) nach 36 Monaten (n=15). Das Ergebnis war für alle berücksichtigten Studienzeitpunkte statistisch signifikant und über den betrachteten Studienzeitraum hinweg nahezu unverändert.

Hiermit übereinstimmend resultierte für die in der Analyse berücksichtigten Patienten < 18 Jahre (N=13) nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlung mit Setmelanotide eine klinisch relevante Reduktion des mittleren (SD) BMI-z gegenüber der Baseline der Indexstudie von -1,31 (0,66) nach 12 Monaten (n=13), -1,10 (0,79) nach 24 Monaten (n=11) und von -1,01 (1,22) nach 36 Monaten (n=4) Behandlung mit Setmelanotide. Die Änderung (Reduktion) des BMI-z Score war klinisch relevant und statistisch signifikant und blieb über den gesamten in der Analyse berücksichtigten Zeitraum von 36 Monaten Behandlung erhalten.

Tabelle 4: Änderung des BMI und BMI-z Score gegenüber der Baseline der Indexstudie für alle Woche 52 “Responder“

	Index Baseline	Monat 12	Monat 24	Monat 36
Absolute Veränderung des BMI gegenüber der Index Baseline (kg/m²)				
n	24	24	23	15
Mean (SD)	41,73 (10,24)	-10,44 (4,28)	-9,15 (6,51)	-10,62 (8,02)
90% CI	38,15; 45,31	-11,93; -8,94	-11,49; -6,82	-14,26; -6,97
Median	40,17	-9,16	-8,08	-9,87
Min; max	26,60; 69,70	-17,40; -2,00	-21,00; 5,10	-20,10; 5,0

Prozentuale Veränderung des BMI gegenüber der Index Baseline (%)				
n		24	23	15
Mean (SD)		-24,75 (8,21)	-20,97 (12,99)	-24,04 (17,85)
90% CI		-27,62; - 21,88	-25,62; - 16,32	-32,16; - 15,93
Median		-24,58	-16,45	-21,92
Min; max		-40,40; -7,30	-44,50; 12,60	-49,60; 12,30
Absolute Veränderung des BMI-z Score gegenüber der Index Baseline				
n	13	13	11	4
Mean (SD)	3,44 (0,45)	-1,31 (0,66)	-1,10 (0,79)	-1,01 (1,22)
90% CI	3,22; 3,67	-1,64; -0,99	-1,53; -0,67	-2,45; 0,43
Median	3,62	-1,29	-1,01	-0,81
Min; max	2,6; 4,1	-3,0; -0,5	-2,9; 0,3	-2,7; 0,3
Quelle: Rhythm [6], Table 3, Table 5				
<p>Bei Berücksichtigung eines Zielkriteriums für den BMI definiert als “ Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI von $\geq 10\%$ gegenüber dem BMI zur Baseline der Indexstudie“ erreichten 23 von 24 Patienten (95,8%) zum Monat 12, 20 von 23 Patienten (87,0%) zum Monat 24 und 12 von 15 Patienten (80%) zum Monat 36 das definierte Zielkriterium.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monat 12: 23 von 24 Patienten (95,8%) - Monat 24: 20 von 23 Patienten (87,0%) 				

- Monat 36: 12 von 15 Patienten (80,0%)

Hiermit vergleichbar und bei Berücksichtigung eines Zielkriteriums für den BMI-z definiert als "Änderung des BMI-z Score von $\geq 0,3$ gegenüber dem BMI-z Score zur Baseline der Indexstudie" erreichten 13 von 13 Patienten (100%) zur Studienwoche 52, 10 von 11 Patienten (90,9%) zum Studienmonat 24 und 3 von 4 Patienten (75%) zum Studienmonat 36 das definierte Zielkriterium.

- Monat 12: 13 von 13 Patienten (100,0%)
- Monat 24: 10 von 11 Patienten (90,9%)
- Monat 36: 3 von 4 Patienten (75,0%)

Die Ergebnisse der "Responder" Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z zeigen übereinstimmend und konsistent, dass die, in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 zur Studienwoche 52 berichteten Ergebnisse langfristig und mindestens über einen Zeitraum von 36 Monaten erhalten blieben.

Die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 ist eine laufende klinische Studie so dass zu einem späteren Zeitpunkt Ergebnisse aus weiteren Datenschnitten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide vorgelegt werden. Für 15 der in der Analyse berücksichtigten 24 Patienten lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Oktober/November 2021 bereits weitere Ergebnisse vor, die über eine Behandlung von 3 Jahren hinausgingen. Tabelle 6, Seite 19 des Studienberichtes [6] fasst die Ergebnisse patientenindividuell für die Endpunkte BMI, BMI-z und Körpergewicht zusammen. Die längste berichtete

Behandlungsdauer betrug 6,6 Jahre (Patient 011-001-AB-01), für den Patient betrug die prozentuale Reduktion des Körpergewichtes -36,32% und des BMI -35,63% gegenüber der Baseline der Indexstudie. Die kürzeste in Tabelle 6, Seite 19 berücksichtigte Behandlungsdauer betrug 3,3 Jahre (Patient 015-001-001) die prozentuale Reduktion des Körpergewichtes betrug -17,59% und des BMI -19,54% gegenüber der Baseline der Indexstudie.

Ergebnisse zur Sicherheit

Alle eingeschlossenen Patienten (n=24) hatten während dem gesamten Behandlungszeitraum mit Setmelanotide mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 5). Nach Einschätzung des Prüfarztes hatten alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit einem angenommenen Bezug zur Studienmedikation Setmelanotide (TEAE), es wurden jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) mit angenommenen Bezug zur Studienmedikation berichtet. Für einen Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Nachbeobachtungsstudie.

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse während der jeweiligen Indexstudie und der Langzeitnachbeobachtung für alle "Responder"

Kategorie unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patienten/ "Responder" (N=24) n (%)
Any AE	24 (100,0)
Any treatment related AE	24 (100,0)
Serious AE	11 (45,8)

Treatment related SAE	0
AE leading to discontinuation	1 (4,2)
AE leading to death	0
Quelle: Rhythm [6], Table 7	

Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 30\%$ der "Responder" Studienpopulation ab Baseline der Indexstudie sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Hyperpigmentierung der Haut in 22 (91,7%) der in der Analyse berücksichtigten Patienten. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse betrafen lokale unerwünschte Ereignisse der Injektionsstelle zur Verabreichung von Setmelanotide, darunter Erythema bei 19 (79,2%), Edema bei 14 (58,3%), Pruritis bei 12 (50%), Induration bei 9 (37,5%) und Schmerz bei 8 (33,3%) der Patienten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Häufigste unerwünschte Ereignisse während der jeweiligen Indexstudie und der Langzeitnachbeobachtung für alle "Responder"

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patienten/"Responder"	
	(N=24)	n (%)
Hyperpigmentierung Haut	22	(91,7)
Erythem an Injektionsstelle	19	(79,2)
Übelkeit	17	(70,8)
Kopfschmerz	15	(62,5)

Ödem an Injektionsstelle	14 (58,3)
Durchfall	12 (50,0)
Pruritus an Injektionsstelle	12 (50,0)
Infektion der oberen Atemwege	10 (41,7)
Rückenschmerzen	9 (37,5)
Induration an Injektionsstelle	9 (37,5)
Melanozytischer Nävus	9 (37,5)
Oberbauchschmerzen	8 (33,3)
Arthralgia	8 (33,3)
Mundtrockenheit	8 (33,3)
Schmerzen an Injektionsstelle	8 (33,3)
Quelle: Rhythm [6], Table 8	

Zusammenfassung

In der vorgelegten "Responder" Analyse mit Einschluss von Patienten die zur Studienwoche 52 versus Baseline der Indexstudie eine Reduktion des Körpergewichtes $\geq 10\%$ oder des BMI-z Score von $\geq 0,3$ erreicht hatten und in die Teilnahme der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 eingewilligt hatten, konnte der klinische Effekt von Setmelanotide bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas über einen Behandlungszeitraum von 36 Monaten bestätigt werden.

Für Patienten die zur Studienwoche 52 als "Responder" eingestuft wurden, resultierte eine prozentuale Reduktion des Körpergewichtes und Änderung

des BMI-z Scores von -24,43% und -1,01 nach 3 Jahren Behandlung mit Setmelanotide. Zu beachten ist, dass die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten mit der Zeit abnahm (Studie noch laufend), ohne dass dies die statistische Signifikanz der Ergebnisse beeinträchtigte.

Die Ergebnisse bestätigen somit eindrücklich den anhaltenden und klinisch relevanten Effekt von Setmelanotide auf gewichtsbezogene Endpunkte bei Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas. Die Bedeutung der Ergebnisse der vorgelegten "Responder" Analyse für den deutschen Versorgungskontext ergibt sich aus der Schlussfolgerung, dass für Patienten im Anwendungsgebiet die während einer initialen Behandlungsphase auf Setmelanotide ansprechen auch ein dauerhafter, mehrjähriger Behandlungserfolg zu erwarten ist. Demgegenüber unterstützen die vorgelegten Ergebnisse die Schlussfolgerung, bei Patienten, die nicht auf eine initiale Behandlung mit Setmelanotide ansprechen, diese abzusetzen.

Kühnen & Clément 2022 [8]. Long-term MC4R agonist treatment in POMC-deficient patients

In einer kürzlich vorgelegten Publikation von 2 weiblichen Patienten mit POMC-Mangel Adipositas und Behandlung mit Setmelanotide über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren berichteten Kühnen & Clément [8], dass die Reduktion des Körpergewichtes und des Hungers über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten blieb. Beide in der Analyse berücksichtigten Patienten wurden initial in die klinische Studie RM-493-011 [9] eingeschlossen, wurden nach Beendigung der Indexstudie in die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 (NCT03651765) eingeschlossen und erhielten eine Behandlung mit Setmelanotide über einen Zeitraum von 7.2

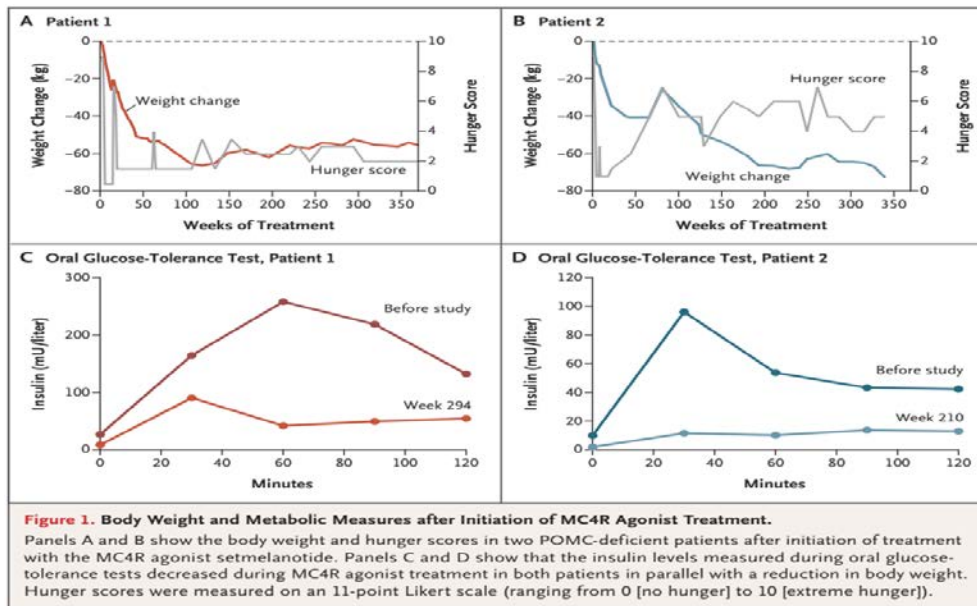
Jahre (Patient 1) und 6.1 Jahre (Patient 2) Jahre. Beide berichtete Patienten wurden auch in der zuvor diskutierten Analyse des Datenschnitts nach 3 Jahren berücksichtigt [9].

Tabelle 7: Tabellarische Angaben zur Patientencharakterisierung und den Endpunkten

	Patient 1	Patient 2
Vor-/Begleitbehandlungen und MC4R Agonist Behandlung (Tagesdosis)		
Hydrocortison (mg/m ² Körperoberfläche)	15,8 mg/m ²	15,5 mg/m ²
Thyroxin	125 µg	100 µg
Setmelanotide	2,0 mg	2,0 mg
Dauer MC4R Agonist Behandlung		
Setmelanotide (Jahre)	7,2 Jahre	6,1 Jahre
Endpunkte (Änderung letzter verfügbarer Studiervisit versus Behandlungsbeginn)		
Hunger (11 stufige Likert Skale)	- 8 (10 → 2)	- 5 (9 → 5)
Körpergewicht (% , kg)	- 35,8% (- 55,6 kg)	- 47,5% (- 72,6%)
Body Mass Index (BMI)	-17,7 kg/m ²	-25,3 kg/m ²
BMI-z	- 2,8 (4,5 → 2,7)	- 2,7 (4,8 → 2,1)
Körperfett (kg)	-39,3 kg	- 66,4 kg
Körpermasse (kg)	- 12,4 kg	- 6,2 kg

Quelle: Kühnen & Clément [8]

Abbildung 5: Körpergewicht, Hunger und metabolische Messungen bei Behandlung mit MC4R Agonist



Quelle: Kühnen & Clément [8]

Beide Patienten erhielten während dem Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Begleitbehandlung mit Hydrocortison (Patient 1: 15,8 mg/m² Körperoberfläche und Patient 2: 15, mg/m² Körperoberfläche) und Tyroxin (Patient 1: 125 µg und Patient 2: 100 µg). Die verabreichte Setmelanotide Tagesdosis betrug 2,0 mg und wurde über einen Zeitraum von 7,2 Jahre (Patient 1) und 6,8 Jahre (Patient 2) verabreicht.

Die Ergebnisse für beide Patienten im Zeitverlauf sind für die Endpunkte Körpergewicht, Hunger und Glukosetoleranz grafisch in Abbildung 5 in tabellarisch in Tabelle 7 dargestellt. Die Ergebnisdarstellung für die Endpunkte Körpergewicht und Hunger berücksichtigte den gesamten Behandlungszeitraum von ca. 350 Wochen

Beide Patienten zeigten eine deutliche initiale Reduktion des Hunger-Scores auf einer 11 stufigen Likert Skala die von 0 (kein Hunger) bis 10 (extremer Hunger) reichte. Für Patient 1 betrug der Hunger Score vor Behandlungsbeginn 10 und 2 zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Studienvisits. Hiermit vergleichbar betrug der Hunger Score für Patient 2 vor Studienbeginn 9 und 5 zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Studienvisits. Mit der dauerhaften Reduktion des Hungers ging für beide Patienten eine ebenso andauernde Reduktion des Körpergewichtes einher. Für Patient 1 betrug die Reduktion des Körpergewichts zum letzten verfügbaren Studienvisit gegenüber Studienbeginn -38,5% (-55,6 kg) und für Patient 2 -47,5% (-72,6 kg). Hiermit korrespondierte eine Reduktion des Body Mass Index (BMI) von -17,7 und Reduktion des BMI-z Scores von 4,5 auf 2,7 für Patient 1. Für Patient 2 betrug die Reduktion des BMI -25,3 und die Reduktion des BMI-z Scores von 4,8 auf 2,1. Die beobachtete anhaltende Gewichtsreduktion resultierte überwiegend aus einer Reduktion des Körperfettgehalts von -39,3 kg für Patient 1 und -66,4 kg für Patient 2 während die Körpermasse (lean body mass) für Patient 1 um -12,4 kg und für Patient 2 um 6,2 kg reduziert war. Mit Ausnahme von einer dauerhaften Hyperpigmentierung der Haut und Änderung der Haarfarbe traten bei beiden Patienten keine dauerhaften unerwünschten Ereignisse auf. Die beiden Patienten berichteten weiterhin über eine dramatische Verbesserung der

Lebensqualität, die sich auf die Normalisierung von Hunger und Körpergewicht zurückführen lässt (keine systematische Datenerhebung).

Obwohl die vorgelegte Untersuchung nur Daten von zwei Patientinnen mit POMC-Mangel Adipositas berücksichtigt, belegen die vorgelegten Ergebnisse die Notwendigkeit einer Diagnose von monogener Adipositas und einem verändertem Leptin-Melanocortin Stoffwechselweges. In beiden Patientinnen mit extremer Adipositas bei Studieneinschluss resultierte eine MC4R Agonist Behandlung in einer deutlichen und langanhaltenden Reduktion von Körpergewicht, BMI und in Verbindung damit eine korrespondierende Änderung des Sättigungsgefühls.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzenbe- wertung 2.1 Studienba- sis; Tabelle 1; Seite 8	<p><u>Studienbasis für die Nutzenbewertung; Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis</u></p> <p>Aussage G-BA zur Studie RM-493-022: Zum Auswertungszeitpunkt (Woche 37) wurden ausschließlich Daten von 7 der 15 (47%) in Studie 012 eingeschlossenen Personen mit POMC-Mangel-Adipositas berücksichtigt. Die Datengrundlage ermöglicht keine aussagekräftigen Rückschlüsse für das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung.</p> <p>Erwiderung Rhythm: Das pharmazeutische Unternehmen hat den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 1. Juni 2022 verfügbaren klinischen Studienbericht für die Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 vorgelegt. Dieser Studienreport berücksichtigte die Evidenz von insgesamt 7 von 15 (47%) Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Indexstudie RM-493-012 mit Daten zur Studienwoche 37 der Nachbeobachtungsstudie. Bereits in Modul 4 hat auch das pharmazeutische Unternehmen darauf hingewiesen, dass die im Dossier vorgelegte Evidenz vorläufig ist und eine Bestätigung durch zukünftige Datenschnitte und Berücksichtigung einer größeren Anzahl Patienten bedarf. Dieser Notwendigkeit wird in der vorgelegten Stellungnahme entsprochen.</p> <p>In der hier vorgelegten Stellungnahme berücksichtigt das pharmazeutische Unternehmen nun einen aktualisierten klinischen Studienreport der Studie RM-493-022 mit Datum 27. Juni 2022 [6]. In</p>	<p>Sowohl die eingereichten Daten der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 als auch die ergänzend eingereichten Daten zu den Fallstudien mit zwei Patientinnen und Patienten mit POMC-Mangel Adipositas werden für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht separat berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Analyse berücksichtigt wurden Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas, welche nach einer Behandlung mit Setmelanotide für 52 Wochen in einer der Indexstudien (RM-493-011, RM-493-012, RM-493-014 und RM-493-015) eine Reduktion des Körpergewichtes um $\geq 10\%$ (Patienten ≥ 18 Jahre) oder eine Reduktion des BMI-z Score um $\geq 0,3$ (Patienten < 18 Jahre) zeigten. In dieser "Responder" Analyse zum Datenschnitt Oktober/November 2021 wurden 12 von 15 Patienten mit POMC-Mangel Adipositas aus der Indexstudie RM-493-012 berücksichtigt. Die Ergebnisse des aktualisierten Studienberichtes für RM-493-022 vom 27. Juni 2022 bestätigen die bereits in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotide bei Patienten mit POMC-Mangel Adipositas in der Nachbeobachtungsstudie.</p>	
<p>G-BA Nutzenbe- wertung 2.3.2 Morbidity; Seite 22</p>	<p><u>Daily Hunger Questionnaire; Bewertung</u> Aussage G-BA: Die Operationalisierung anhand der Studienunterlagen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es bestehen Inkonsistenzen zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 hinsichtlich der ausformulierten Fragen für den Daily Hunger Questionnaire. In Modul 4 wurden die Frage („This morning when you woke up for the day, how hungry did you feel“) wie folgt formuliert: „Was war dein minimales Hungergefühl im Verlauf der letzten 24 Stunden?“. Es ist unklar, weswegen die Fragen voneinander abweichen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwiderung Rhythm: Es handelt sich um einen Übersetzungsfehler. Die richtige Übersetzung lautet: "Heute morgen nach dem aufwachen, wie hungrig hast du dich gefühlt"	
G-BA Nutzenbe- wertung 2.3.2 Morbidity; Seite 22	<p><u>Daily Hunger Questionnaire; Bewertung</u></p> <p>Aussage G-BA: Eine Begründung für die Festlegung des Schwellenwerts von 25 % konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Darüber hinaus ist die Rationale für den Zeitpunkt der Erfassung, vor dem Frühstück, unklar.</p> <p>Erwiderung Rhythm: Die Entwicklung und Validierung des Fragebogens inklusive Festlegung des Schwellenwertes erfolgte in Abstimmung mit der Federal Drug Administration (FDA) und in Zusammenarbeit mit Experten für die Entwicklung von Patient Reported Outcomes (PRO) Tools. Detaillierte Angaben zur Entwicklung und methodischen Vorgehensweise sind in einem umfangreichen Methoden-Report verfügbar [10]. Hinsichtlich der Festlegung eines Schwellenwertes für intra-personelle Unterschiede des Hunger Scores resultierte aus umfangreichen psychometrischen Untersuchungen einen Unterschied von 25% gegenüber der Baseline als geeigneter Schwellenwert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde in den Studien anhand des Fragebogens „Hunger-Score“ erhoben. Es erfolgte die Erhebung mittel des „Daily Hunger Questionnaires“ sowie des „Global Hunger Questionnaires“.</p> <p>Der „Daily Hunger Questionnaire“ erhob den täglichen Hunger vor dem Frühstück. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die den Hunger von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) abbildet. Für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre wurde eine 5-stufige Likert-Skala mit einem Smiley-System verwendet. Dabei wurde der Endpunkt über die Operationalisierung „Verbesserung des Hungergefühls um 25 %“ in den Studien erhoben, wobei die Relevanz des Schwellenwerts nicht ausreichend begründet wurde.</p> <p>Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des Zeitpunktes der Datenerhebung ist anzumerken, dass für den Endpunkt Hunger drei Ausprägungen untersucht und in Modul 4 berichtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morgen Hunger, gemessen vor dem Frühstück) - Stärkster Hunger - Durchschnittlicher Hunger <p>Die Erfassung des Morgen Hungers erfolgte nüchtern vor dem Frühstück, jeweils zur gleichen Zeit und vor Verabreichung von Setmelanotide um eine einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten und um mögliche Verzerrungen durch das Frühstück zu vermeiden. Gleichzeitig verhinderte der Zeitpunkt der Datenerhebung eine mögliche Verzerrung des Endpunktes durch die tägliche Verabreichung von Setmelanotide. Der gewählte Zeitpunkt der Datenerhebung ist somit plausibel und unterstützte eine valide, reproduzierbare und nicht-verzerrte Dokumentation des morgendlichen Hungers und eine sichere Verabreichung von Setmelanotide.</p>	<p>und schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine Einschätzung hinsichtlich des gegenwärtigen Zustandes als auch des Ausgangszustandes des Hungers quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion vornehmen können. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.</p> <p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten zum einen ursächlich für die Gewichtszunahme ist und damit auch ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt. Hinzu kommen die bereits beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Hungergefühls über einen bestimmten Zeitraum.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der „Global Hunger Questionnaire“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob. Der „Daily Hunger Questionnaire“ wird trotz der Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Hinsichtlich des „Daily Hunger Questionnaires“ zeigte mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Studien eine Verbesserung des Hungergefühls um $\geq 25\%$.</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWIG Dossierbe- wertung 3.1.2; GKV Zielpopula- tion; S 5	<p><u>Anmerkung 3.1.1: Anteil der Patienten</u></p> <p>Aussage IQWIG: “Die vom pU ermittelten Prävalenzangaben beinhalten Unsicherheiten aus verschiedenen Gründen“</p> <p>Aussage IQWIG: “Es kann davon ausgegangen werden, dass die relevante Adipositas im Zusammenhang mit LEPR-Mangel unter einem abweichenden ORPHAcod als dem vom pU herangezogenen aufgeführt ist. – ORPHAcod 179494 Adipositas durch Leptin-Rezeptor-Genmutationen“ anstelle des oben beschriebenen ORPHAcod 66628“</p> <p>Aussage IQWIG: “Anhand der zurzeit verfügbaren Prävalenzdaten ist die Anzahl der GKV-Zielpopulation im unteren Bereich der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Es ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl darunter liegt“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der wenigen Untersuchungen zur Prävalenz von POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas sind die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Angaben zur Prävalenz im Anwendungsgebiet erwartbar mit Unsicherheit belastet. Anhand der zurzeit verfügbaren Prävalenzdaten ist die Anzahl der GKV-Zielpopulation im unteren Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmen ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Es ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl darunter liegt. Auf diese Möglichkeit hat auch das pharmazeutische Unternehmen in Modul 3 hingewiesen</p>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 140 bis 280 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Es bestehen insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmen geschätzten Prävalenz für die LEPR-Mangel-Adipositas. Insgesamt wird daher die Spanne als tendenziell überschätzt angesehen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung</u></p> <p>Es steht außer Frage, dass die verfügbare Evidenz zur Prävalenz POMC- (inkl. PCSK!) oder LEPR-Mangel Adipositas sehr begrenzt ist und mit hoher Unsicherheit belastet ist. Auf diesen Sachverhalt hat das pharmazeutische Unternehmen in Abschnitt 3.2 des Dossiers hingewiesen. Auch stimmt das pharmazeutische Unternehmen der Schlussfolgerung des IQWIG zu, wie sich aus der folgenden zusammenfassenden Aussage in Abschnitt 3.2.3 ergibt:</p> <p>“Medizinische Experten weisen jedoch darauf hin, dass sowohl der angenommene untere als auch der angenommene obere Grenzwert eine Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl sein könnten. Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag der qualifizierten Behandlungszentren in Deutschland lassen vermuten, dass die tatsächliche Patientenzahl deutlich unter der genannten Spanne von 0,01 bis 0,02 je 10.000 und der in Tabelle 3-5 genannten Patientenzahl liegt“</p>	
<p>IQWIG Dossierbe- wertung 3.2.2 Verbrauch ; S7</p>	<p><u>Abschnitt 3.2.3 - Kosten</u></p> <p>Aussage IQWIG: “Der pU ermittelt für seine weiteren Berechnungen einen Jahresverbrauch von 730 mg bis 1095 mg Setmelanotid pro Patientin bzw. Patient über alle Altersgruppen hinweg. Für den Verbrauch an Durchstechflaschen rundet er bei der Obergrenze die Anzahl auf“.</p>	

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<p>Aussage IQWiG: "Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Obergrenze ist wegen der seitens des pU aufgerundeten Anzahl an Durchstechflaschen überschätzt"</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten für 1.095 mg Setmelanotide (Obergrenze Jahresverbrauch) in Höhe von € 349.051,86 sind plausibel und bilden den erwarteten Jahresverbrauch je Patient ab.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die vom IQWiG angemerkte mögliche Überschätzung des Jahresverbrauchs ist plausibel sofern man annimmt, dass zum Jahresende nicht aufgebrauchter Wirkstoff im Folgejahr verabreicht wird. Das pharmazeutische Unternehmen hat die Obergrenze des Jahresverbrauchs mit 1.095 mg bestimmt. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten folgt das Unternehmen dem IQWiG und berücksichtigt in der korrigierten Kalkulation keine Kosten für zum Jahresende nicht vollständig aufgebrauchte Packungen. Für die Obergrenze mit 1.095 mg Setmelanotide ergeben sich Jahrestherapiekosten von € 349.051,86 (vormals € 350.645,70 bei angenommenen 1.100 mg Setmelanotide). Die Jahreskosten für Setmelanotide für den unteren Grenzwert bleiben unverändert bei € 232 732,99.</p>	<p><u>Es ergibt sich folgender Verbrauch von Setmelanotid:</u></p> <table border="1" data-bbox="1265 534 2072 1316"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Dosierung/Anwendung</th> <th>Dosis/Patienten bzw. Patient/Behandlungstage</th> <th>Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag</th> <th>Behandlungstage/Patient in bzw. Patient / Jahr</th> <th>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Setmelanotid</td> <td>0,5 mg -</td> <td>0,5 mg -</td> <td>1 x 0,5 mg -</td> <td rowspan="2">365</td> <td>365 x 0,5 mg</td> </tr> <tr> <td>2,5 mg</td> <td>2,5 mg</td> <td>1 x 2,5 mg</td> <td>365 x 2,5 mg</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Setmelanotid</td> <td>1 mg</td> <td>1 mg</td> <td>1 x 1 mg</td> <td rowspan="2">365</td> <td>365 x 1 mg</td> </tr> <tr> <td>3 mg</td> <td>3 mg</td> <td>1 x 3 mg</td> <td>365 x 3 mg</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patienten bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient in bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zu bewertendes Arzneimittel						Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren						Setmelanotid	0,5 mg -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	365	365 x 0,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365 x 2,5 mg	Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren						Setmelanotid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg	3 mg	3 mg	1 x 3 mg	365 x 3 mg
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patienten bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient in bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																																														
Zu bewertendes Arzneimittel																																																			
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren																																																			
Setmelanotid	0,5 mg -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	365	365 x 0,5 mg																																														
	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg		365 x 2,5 mg																																														
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren																																																			
Setmelanotid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg																																														
	3 mg	3 mg	1 x 3 mg		365 x 3 mg																																														

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWIG Dossierbe- wertung 3.2.4 Zusätzlich notwendi- ge GKV- Leistunge- n; S7</p>	<p><u>Abschnitt 3.2.4: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und 3.2.5: Jahrestherapiekosten:</u> hier ärztliche Hautuntersuchungen. Aussage IQWIG: Zudem sind jährlich umfassende ärztliche Hautuntersuchungen auf vorhandene und neue Pigmentläsionen der Haut vorzunehmen, deren Kosten nicht vom pU berücksichtigt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Kosten für eine einmal jährliche Hautuntersuchung (EBM-Ziffer 01745; Früherkennung auf Hautkrebs) in Höhe von ca. € 28,50 (253 Punkte) wurden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt. <u>Begründung</u> Die Erfordernis einer jährlichen Hautuntersuchung ergibt sich aus Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation für Setmelanotide []. Ziel der Untersuchung ist eine Überwachung von bestehenden Pigmentläsionen und Diagnose von neuen Pigmentläsionen der Haut. Unabhängig von der Frage, ob die Patienten bereits grundsätzlich eine jährliche Hautuntersuchung erhalten sollte die Untersuchung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden. Hierfür ist die EBM Ziffer 01745: “Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs“ mit dem obligaten Leistungsinhalt Anamnese, visuelle Ganzkörperinspektion der gesamten Haut einschließlich des</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behaarten Kopfes sowie Intertrigines, Befundmitteilung einschließlich diesbezüglicher Beratung und Dokumentation gemäß D. II. der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. Es ist von einer einmaligen Untersuchung pro Jahr auszugehen.</p> <p>Gemäß aktuellem EBM Katalog (Stand 12. September 2022) wird die EBM Ziffer 01745 mit 253 Punkten und Kosten von € 28,50 abgerechnet [11]. Diese Kosten werden nachfolgend einmalig bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Setmelanotide berücksichtigt.</p>	
<p>IQWIG Dossierbe- wertung 3.2.4 Zusätzlich notwendi- ge GKV- Leistunge n; S7</p>	<p><u>Abschnitt 3.2.4: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und 3.2.5: Jahrestherapiekosten:</u> hier Feindosierungsspritzen.</p> <p>Aussage IQWIG: “Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten auf Basis von 4 Packungen (400 Spritzen) obwohl pro Patientin bzw. Patient und pro Jahr nur 365 Spritzen benötigt werden.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten für 365 Feindosierungsspritzen (OMNICAN F 1ml, 100 Spritzen, PZN P 04 051 388, € 23,60 je Packung) in Höhe von € 86,14 wurden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient berücksichtigt.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Die vom IQWIG angemerkte Korrektur der Kosten für Feindosierungsspritzen zur einmaligen täglichen Verabreichung von</p>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar.</p>

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Setmelanotide betrifft die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgenommene Berücksichtigung einer erhöhten Anzahl Feindosierungsspritzen. Dies betrifft 35 Feindosierungsspritzen welche bei Berechnung der Jahrestherapiekosten zu einer Überschätzung der Kosten führen. Das pharmazeutische Unternehmen folgt der Anmerkung des IQWiG und korrigiert die Anzahl Spritzen auf 365 (vormals 400) und Kosten von € 86,14 (vormals 94,40).</p>																											
<p>IQWiG Dossierbe- wertung 4.4 Kosten Therapie für die GKV; S 10</p>	<p>4.4 Kosten der Therapie für die GKV Aussage IQWiG:</p> <p>Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <table border="1" data-bbox="331 938 1131 1225"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th>Arzneimittelkosten in €^a</th> <th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €^a</th> <th>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €^a</th> <th>Jahrestherapiekosten in €^a</th> <th>Kommentar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Setmelanotid</td> <td>Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel</td> <td>232 638,59– 350 551,30</td> <td>0</td> <td>94,40</td> <td>232 732,99– 350 645,70</td> <td>Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Obergrenze ist wegen der seitens des pU aufgerundeten Anzahl an Durchstechflaschen überschätzt. Die vom pU angesetzten Kosten gemäß Hilfstaxe sind den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>a. Angaben des pU. Die Auswirkung einer Dosisitration zu Beginn der Behandlung ist in den Kosten nicht dargestellt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LEPR: Lepinrezeptor; PCSK1: Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Type 1; POMC: Proopiomelanocortin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</small></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	Setmelanotid	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel	232 638,59– 350 551,30	0	94,40	232 732,99– 350 645,70	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Obergrenze ist wegen der seitens des pU aufgerundeten Anzahl an Durchstechflaschen überschätzt. Die vom pU angesetzten Kosten gemäß Hilfstaxe sind den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.	<p>Es ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten: <u>Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls</u></p> <table border="1" data-bbox="1267 975 2042 1305"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren</td> </tr> <tr> <td>Setmelanotid</td> <td>58 159,65 € - 290 798,24 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren</td> </tr> <tr> <td>Setmelanotid</td> <td>116 319,30 € - 387 730,98 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)</p>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren		Setmelanotid	58 159,65 € - 290 798,24 €	Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren		Setmelanotid	116 319,30 € - 387 730,98 €
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar																						
Setmelanotid	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel	232 638,59– 350 551,30	0	94,40	232 732,99– 350 645,70	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Obergrenze ist wegen der seitens des pU aufgerundeten Anzahl an Durchstechflaschen überschätzt. Die vom pU angesetzten Kosten gemäß Hilfstaxe sind den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.																						
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient																											
Zu bewertendes Arzneimittel:																												
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren																												
Setmelanotid	58 159,65 € - 290 798,24 €																											
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren																												
Setmelanotid	116 319,30 € - 387 730,98 €																											

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Tabelle 4: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th>Arzneimittelkosten in €</th> <th>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen</th> <th>Kosten für sonstige GKV Leistungen (gemäß Hifstaxe) in €</th> <th>Jahrestherapiekosten in €</th> <th>Kommentar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Setmelanotide</td> <td>Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel</td> <td>232 638,59 - 349.05 1,86</td> <td>28,50</td> <td>86,14</td> <td>232.75 3,23 - 349.16 6,50</td> <td>Die korrigierten Angaben zu den Jahrestherapiekosten berücksichtigen zusätzliche Kosten für Feindosierungsspritzen und eine jährliche Hautuntersuchung. Für Setmelanotide wird ein Jahresverbrauch von 730 – 1.095 mg angenommen</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen	Kosten für sonstige GKV Leistungen (gemäß Hifstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar	Setmelanotide	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel	232 638,59 - 349.05 1,86	28,50	86,14	232.75 3,23 - 349.16 6,50	Die korrigierten Angaben zu den Jahrestherapiekosten berücksichtigen zusätzliche Kosten für Feindosierungsspritzen und eine jährliche Hautuntersuchung. Für Setmelanotide wird ein Jahresverbrauch von 730 – 1.095 mg angenommen	
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen	Kosten für sonstige GKV Leistungen (gemäß Hifstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar										
Setmelanotide	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem LEPR-Mangel	232 638,59 - 349.05 1,86	28,50	86,14	232.75 3,23 - 349.16 6,50	Die korrigierten Angaben zu den Jahrestherapiekosten berücksichtigen zusätzliche Kosten für Feindosierungsspritzen und eine jährliche Hautuntersuchung. Für Setmelanotide wird ein Jahresverbrauch von 730 – 1.095 mg angenommen										

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Quelle: Rhythm</u></p> <p><u>Begründung:</u> Aufgrund der angemerkten Korrekturen ergeben sich Veränderungen für die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten bei Behandlung mit Setmelanotide. Für die aktualisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten werden folgende Anpassungen der Kosten pro Jahr berücksichtigt:</p> <p>→ Setmelanotide: Spanne alt: € 232.638,59 - € 350.551,30. Spanne neu: € 232.638,59 - € 349.051,86</p> <p>→ Feindosierungsspritzen: Kosten alt: € 94,40. Kosten neu: € 86,14</p> <p>→ Kosten Hautuntersuchung: Kosten alt: € 0,00 - Kosten neu: € 28,50</p> <p>→ Jahrestherapiekosten: Alt: € 232.732,99 - € 350.645,70. Spanne neu: € 232.753,23 - € 349.166,50</p> <p>→ Änderung Jahrestherapiekosten: Unterer Grenzwert: + € 20,24. Oberer Grenzwert: - € 1.479,20</p>	

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-012. An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of RM-493, a MC4R Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02896192?term=RM-493-012&draw=2&rank=1>. Zugriff 20. September 2022.
2. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-015. An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03287960?term=RM-493-015&draw=2&rank=1>. Zugriff 20. September 2022.
3. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. RM-493-022. Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651765?term=RM-493-022&draw=2&rank=1>. Zugriff: 20. September 2022.
4. Clément K, Wabitsch M, van den Akker E et al. Long-term efficacy of setmelanotide in patients with obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR biallelic deficiency. Poster ENDO 2022 (11.-14. Juni).
5. Clément K, Wabitsch M, van den Akker E et al. Long-term efficacy of setmelanotide in patients with POMC or LEPR deficiency obesity. Abstract ENDO 2022 (11.-14. Juni)
6. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Study Report RM-493-022. Long-term effects of setmelanotide on weight-related parameters in patients with POMC and LEPR deficiency obesities. Date of report: 27. June 2022.
7. Rhythm Pharmaceutical. Protocol RM-493-pool LongtermPPL. Listing 1: weight-related parameters over the time. Date of report: 25. May 2022.
8. Kühnen P & Clément K. Long-term MC4R agonist treatment in POMC-deficient patients. New England Journal of Medicine 2022; 387, 852-854.
9. Charité - Universitätsmedizin Berlin. RM-493-011. RM-493 Treatment Trial in Proopiomelanocortin (POMC) Deficient Patients. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02507492?term=RM-493-011&draw=2&rank=1>. Zugriff 20. September 2022.
10. RTI Health Solutions. Dossier of evidence supporting the use of the hunger questionnaire to evaluate hunger among patients with rare genetic disorders of obesity. 2021.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab. EBM 01745: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs. 12. September 2022. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/01745_2901073974387735564612.html. Zugriff 20. September 2022.

nach mündlicher Anhörung

Datum	14. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Setmelanotide (IMCIVREE™)
Stellungnahme von	<i>Rhythm Pharmaceuticals, Inc.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vom Gemeinsamen Bundesausschuss angefragte Erläuterungen	
<p>Änderung der Konfidenzintervalle in der statistischen Analyse von beiden Zulassungsstudien</p> <p>In Zusammenhang mit der Durchführung von statistischen Tests und der Berechnung von p-Werten und Konfidenzintervallen in den beiden Zulassungsstudien hat der Gemeinsame Bundesausschuss darauf hingewiesen, dass in den Studienreports der Zulassungsstudien ein 90% Konfidenzintervall anstelle eines 95% Konfidenzintervall (KI) wie im statistischen Analyseplan (SAP) angegeben zur Anwendung kam.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen ergänzt hierzu, dass die vorgenommene Änderung des Konfidenzintervalls eine Änderung des geplanten "1-sided 95 KI" im SAP und Anwendung eines "2-sided 90% KI" in der finalen Analyse der Studienergebnisse betraf. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Auffassung, dass die vorgenommene Änderung ohne Auswirkung auf die vorgenommene statistische Analyse war, sodass man nicht von einer tatsächlichen Änderung des KI und damit Änderung der statistischen Analyse sprechen kann. Die Verwendung eines einseitigen oder zweiseitigen Tests ist keine grundsätzliche Frage in der Statistik, da beide Tests in ihrer Wirkung äquivalent sind und ggf. von weiteren spezifischen Fragen abhängt. Für weitergehende Ausführungen siehe UCLA, verfügbar unter:</p> <p>https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/faq-what-are-the-differences-between-one-tailed-and-two-tailed-tests/.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern bei Behandlung mit Setmelanotide</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in Zusammenhang mit einem möglichen Auftreten von neutralisierenden Antikörpern um ergänzende Angaben zur Häufigkeit der Antikörperentwicklung bei Behandlung mit Setmelanotide gebeten.</p> <p>Die klinischen Studienergebnisse aus beiden Zulassungsstudien bestätigen, dass Setmelanotide gut verträglich ist. Auftretende Nebenwirkungen sind nachvollziehbar, gut verstanden und kein wesentliches gesundheitliches Problem für die behandelten Patienten. Studiendaten zum Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) aus 12 klinischen Studien mit ADA Nachweis lagen zum Stichtag 31. März 2022 für 634 Patienten bzw. gesunde Probanden 2.235 untersuchte Proben vor. Dies schließt Studien mit noch laufender Probenentnahme ein.</p> <p>Zum Stichtag 31. März 2022 resultierte für eine Patientenprobe sowohl ein positiv bestätigendes Assay-Ergebnis als auch ein positives Ergebnis für jede beliebige Verdünnung (\geq MRD) in der Titer- Verdünnungsreihe des Assays zum Nachweis von ADA auf Setmelanotide. Dieser nachgewiesene ADA war nicht neutralisierend, hatte keine Auswirkung auf die Sicherheit des betroffenen Patienten, der zudem in der Nachbeobachtungsstudie verblieb. Auch wurde keine konsistente oder aussagefähige Korrelation zwischen untersuchten ADA Parametern und Daten zu PK, PD, klinischer Wirksamkeit, Sicherheit in allen untersuchten Patientengruppen sowie Kurz- oder Langzeitstudien mit Setmelanotide mit einer medianen Behandlungszeit von 84 Tagen (Spanne 1 bis 2.470 Tage [82.3 Monate]) festgestellt. Zusammenfassend zeigen die verfügbaren Daten, dass das Risiko für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunogenität durch Setmelanotide gering ist, jedoch wird die Untersuchung auf ADA in laufenden klinischen Studien fortgesetzt.	
Von Rhythm Pharmaceuticals, Inc. ergänzend übermittelte Erläuterungen	
<p>Messung von Hunger in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Setmelanotide Fragen zur Validität der Methodik der Datenerhebung für den Endpunkt Hunger gestellt. Das pharmazeutische Unternehmen hatte ausgeführt, dass die Datenerhebung mittels Fragebogen (Daily Hunger Questionnaire) erfolgte, welcher valide Aussagen zum Ausmaß des Hungers und Veränderung des Hungers bei Patienten mit POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas erlaubt.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte das pharmazeutische Unternehmen darauf verweisen, dass der Daily Hunger Questionnaire erstmals eine wissenschaftliche fundierte Datenerhebung zur Veränderung von Hunger bei Patienten mit genetisch bedingter Adipositas erlaubt. Andere Fragebögen im Anwendungsgebiet waren zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht verfügbar. Der Daily Hunger Questionnaire wurde von den Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassungsverfahren in USA und Europa akzeptiert. Darüber hinaus arbeitet das pharmazeutische Unternehmen an der Entwicklung und Validierung eines Fragebogeninstrumentes für Hyperphagie, welche das pharmazeutische Unternehmen derzeit in Zusammenarbeit mit klinischen Experten vorantreibt.</p>	<p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde in den Studien anhand des Fragebogens „Hunger-Score“ erhoben. Es erfolgte die Erhebung mittel des „Daily Hunger Questionnaires“ sowie des „Global Hunger Questionnaires“.</p> <p>Der „Daily Hunger Questionnaire“ erhob den täglichen Hunger vor dem Frühstück. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die den Hunger von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) abbildet. Für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre wurde eine 5-stufige Likert-Skala mit einem Smiley-System verwendet. Dabei wurde der Endpunkt über die Operationalisierung „Verbesserung des Hungergefühls um 25 %“ in den Studien erhoben, wobei die Relevanz des Schwellenwerts nicht ausreichend begründet wurde.</p> <p>Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine Einschätzung hinsichtlich des gegenwärtigen Zustandes als auch des</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausgangszustandes des Hungers quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion vornehmen können. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.</p> <p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten zum einen ursächlich für die Gewichtszunahme ist und damit auch ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt. Hinzu kommen die bereits beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Hungergefühls über einen bestimmten Zeitraum.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der „Global Hunger Questionnaire“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob. Der „Daily Hunger Questionnaire“ wird trotz der Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des „Daily Hunger Questionnaires“ zeigte mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Studien eine Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 %.</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.</p>
<p>Datenerhebung zur Lebensqualität in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in Zusammenhang mit der Erhebung von Daten zur Lebensqualität in den beiden Zulassungsstudien auf die Rücklaufquote $<70\%$ hingewiesen. In diesem Zusammenhang bittet der Gemeinsame Bundesausschuss zu erläutern, warum keine höhere Rücklaufquote erreicht wurde.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen möchte in diesem Zusammenhang darauf verweisen, dass in Absprache mit den Zulassungsbehörden dem primären Studienendpunkt und den wesentlichen sekundären Endpunkten Priorität bei der Datenerhebung und dem Studienmanagement eingeräumt wurde. Im Gegensatz hierzu wurde die Untersuchung der Lebensqualität als explorativer und optionaler Endpunkt eingestuft. Diese Priorisierung in der Studiendurchführung ergibt sich unmittelbar aus den Anforderungen eines komplexen Studiendesigns in beiden Zulassungsstudien und dem Ein-schluss von vulnerablen pädiatrischen Patienten mit sehr wenigen Patienten bzw. sehr geringer Fallzahl. Es war daher von besonderem Interesse sicherzustellen, valide Daten zu den primären und sekundären Endpunkten zu erheben und eine verlässliche Studiendurchführung zu gewährleisten, sodass die Datenerhebung zur Lebensqualität als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden Studien die (patientenberichteten) Fragebögen Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite, Pediatric Quality of Life (PedsQL) und Short Form 36 (SF-36) erfasst. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf bzw. aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>explorative und optionale Datenerhebung berücksichtigt wurde. Dies vorangestellt ist die Datenerhebung letztlich als Erfolg einzustufen, da trotz der Rücklaufquote für einen Teil der berücksichtigten Fragebogeninstrumente aussagefähige Studienergebnisse erhoben werden konnten.</p>	
<p>Doppel-blinde Placebo-Behandlungsphase in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in Zusammenhang mit den beiden Zulassungsstudien die Frage nach der Zielsetzung der doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase gestellt und ob diese als ein Surrogat für eine placebo-kontrollierte Studie zu verstehen ist.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen; möchte an dieser Stelle bestätigen, dass es Zielsetzung der doppel-blinden Behandlungsphase war, die Umkehrbarkeit der Wirksamkeit von Setmelanotide in einer einarmigen klinischen Studie zu bestätigen. In diesem Zusammenhang war es nicht Zielsetzung der doppel-blinden Behandlungsphase eine Art Placebo-Behandlungsarm zu spiegeln, um aus den beobachteten Veränderungen von Körpergewicht und Hunger eine mögliche Placebo-Antwort abzuleiten.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist das pharmazeutische Unternehmen der Überzeugung, dass, wie im Dossier und in der Stellungnahme diskutiert, aufgrund der sehr geringen Patientenzahl im Anwendungsgebiet die erfolgreiche Durchführung einer validen und aussagefähigen zweiarmligen doppel-blinden Studie innerhalb eines vertretbaren Zeitrahmens nicht möglich war. Ebenso erscheint es ethisch nicht vertretbar, vulnerable pädiatrische Patienten mit hoher Krankheitslast im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie von 52 Wochen zu</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>untersuchen. Das pharmazeutische Unternehmen ist daher der Überzeugung, dass aufgrund der genannten methodischen Limitationen die vorgelegte Evidenz der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entspricht und bereits die einarmigen Studien eine vergleichende Diskussion der Wirksamkeit von Setmelanotide + "Best Supportive Care" versus "Best Supportive Care" (=Baseline) unterstützen. Hierbei ist anzumerken, dass in den Zulassungsstudien eine Änderung der unterstützenden Maßnahmen nicht erlaubt war.</p>	
<p>Bewertung der Langzeit- "Responder" Analyse im Kontext der Behandlung von betroffenen Patienten</p> <p>In Zusammenhang mit der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 und einer durchgeführten "Responder Analyse" zum Datenschnitt nach drei Jahren (Analysereport 27. Juni 2022) hat der Gemeinsame Bundesausschuss gefragt, ob aus der vorgelegten Analyse Empfehlungen zur Verschreibung von Setmelanotide angeleitet werden können.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte das pharmazeutische Unternehmen darauf hinweisen, dass allein die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen sind, um eine Behandlung mit Setmelanotide einzuleiten und fortzusetzen. Hierbei obliegt den behandelnden Ärzten die alleinige Verantwortung, um unter Berücksichtigung von Körpergewicht, BMI, BMI-z und weiteren Kriterien patientenindividuell zu entscheiden, wer für eine Behandlung infrage kommt und wer nicht.</p> <p>Ohne die Gültigkeit der vorgenannten Aussagen einzuschränken, empfehlen klinische Experten eine Behandlung mit Setmelanotide fortzusetzen, sofern:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine eindeutige Änderung von anthropometrischen Parametern festgestellt werden kann und	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> eine signifikante Reduktion von Hyperphagie ohne Änderung von anthropometrischen Parametern festgestellt werden kann, sofern der Grund für die ausbleibende anthropometrische Antwort bekannt ist und behandelt werden kann. <p>Im Gegensatz hierzu wird bei Patienten ohne eine Änderung von Hyperphagie oder von anthropo-metrischen Parametern empfohlen, die Behandlung zu beenden.</p>	
<p>Messung von Hüftumfang in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Dossierberatung den Hüftumfang nicht als patienten-relevanten Endpunkt eingestuft. Im Gegensatz hierzu war das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass Hüftumfang ein patientenrelevanter Endpunkt bei Patienten im Anwendungsgebiet ist und den Endpunkt im Modul 4 des Dossiers dargestellt. In der Nutzenbewertung hat der G-BA den Hüftumfang nicht als patientenrelevanten Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>In der Anhörung zur Nutzenbewertung für Setmelanotide wurde von einer Patienten-Vertreterin die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Hüftumfang und kardiovaskulärem Risiko aufgeworfen. Dem pharmazeutischen Unternehmen ist der mögliche Zusammenhang zwischen Hüftumfang und kardiovaskulärem Risiko, aber auch metabolischem Syndrom bekannt. Allerdings hat das Unternehmen diesen über Hüftumfang als Endpunkt hinausweisenden Ansatz im Dossier nicht weiterverfolgt, da der Gemeinsame Bundesausschuss ja bereits den zugrunde liegenden Endpunkt Hüftumfang als nicht patientenrelevant eingestuft hatte.</p>	

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der wissenschaftlichen Literatur wird diskutiert, dass eine Reduktion des Hüftumfangs in Verbindung mit Reduktion des Körpergewichtes mit einer Verbesserung von Komponenten des metabolischen Syndroms korreliert (Ross 2020, Rothberg 2017; Shen 2006). Die Autoren führen aus, dass Hüftumfang stark assoziiert ist mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität und in Verbindung mit exzessivem Übergewicht einen Risikofaktor für das metabolische Syndrom darstellt. In der wissenschaftlichen Literatur wird daher zunehmend auf diese Korrelation hingewiesen und eine regelmäßige Messung des Hüftumfangs bei betroffenen Patienten empfohlen.</p>	
<p>Behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, Ereignis und Schweregrad in den Zulassungsstudien</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Anhörung in Zusammenhang mit Tabelle 18 der Nutzenbewertung (Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade ≥ 3) um eine Erklärung bezüglich des beobachteten Unterschieds der Ereignisse zwischen den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 gebeten. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf: "Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Severity".</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen hat auf Basis der finalen AE Listing für beide Studien die Angaben in Tabelle 18 geprüft und bestätigt die verfügbaren Angaben zu den AEs mit Grade ≥ 3. Hierbei ist zu beachten, dass die dargestellte Gesamtzahl von 8 Ereignissen in Studie RM-493-015 auf 3/15 (20 %) Patienten entfallen:</p> <p>Patient 1 mit einem AE Grade 3: Kopfschmerz</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 012 und 015 im Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung von Setmelanotid bis 30 Tage nach der letzten Setmelanotid-Gabe erfasst.</p> <p>In der Studie 012 trat bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 40 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf. In der Studie 015 traten bei ca. 20 % ein UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf. Nur eine Patientin bzw. ein Patient bracht die Studie 015 aufgrund eines UEs ab.</p>

Stellungnehmer: *Rhythm Pharmaceuticals, Inc*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient 2 mit 3 AEs Grade 3: Kopfschmerz, Asthenie, Hyperhidrosis und</p> <p>Patient 3 mit 4 AEs Grade 3: Asthenie, Depression, Bänderdehnung und Muskelschmerz im Nacken.</p> <p>Für keinen Patienten wurden AEs > Grade 3 berichtet, der Bezug zur Behandlung wurde als "possible" eingestuft. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Auffassung, dass der beobachtete Unterschied zwischen beiden Zulassungsstudien nicht ausreichend ist, um einen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen anzunehmen. Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten ist relativ gering (jeweils N=15) und Schlussfolgerungen auf der Basis von 3 Patienten sind mit hoher Unsicherheit behaftet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Rhythm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Institute for Digital Research and Education – UCLA. FAQ: What are the differences between one tailed and two tailed tests? URL: <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/faq-what-are-the-differences-between-one-tailed-and-two-tailed-tests/>
Zugriff 12. Oktober 2022

Ross R, Neeland IJ, Yamashita S et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR working group on visceral obesity. *Nature Reviews Endocrinology* 2020; 16, 177-

Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT et al. Impact of weight circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017. Available at: doi:10.1136/bmjdr-2016-000341.

Shen W, Punyanitya M, Chen J et al. Waist circumference correlations with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity* 2006; 14, 727-736

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Parma GmbH

Datum	20.09.2022
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Katrin Knerr-Rupp Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.09.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung [1] für Setmelanotid (Imcivree®) von Rhythm Pharmaceuticals Inc. in dem therapeutischen Gebiet „Adipositas und Kontrolle von Hunger“ veröffentlicht. Imcivree® ist für folgendes Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen:</p> <p>IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.</p> <p>Es handelt sich bei der Nutzenbewertung des G-BA um eine Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Der G-BA kann im Rahmen der Nutzenbewertung externe Sachverständige hinzuziehen, die sich mit ihrem Fachwissen in die Bewertung einbringen. Gerade in neuen Indikationsgebieten, wie dem hier vorliegenden, erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte ggf. spezifisch aus dem deutschen Versorgungsalltag in der Nutzenbewertung zu beleuchten.</p>	<p>Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umfassende Information aller Teilnehmenden <u>vor</u> der mündlichen Anhörung im Sinne von Transparenz</p> <p>Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie anderen betroffenen Institutionen, Unternehmen oder Dachverbänden die Möglichkeit Stellung zu nehmen. Um gerade in neuen Indikationsgebieten, wie dem hier vorliegenden, eine informierte und transparente Diskussion während der mündlichen Anhörung für alle Teilnehmer zu ermöglichen, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden um eine gemeinsame Informationsbasis als Grundlage der Diskussion zu schaffen.</p>	<p>Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Setmelontid, 01.09.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-824.pdf

5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Setmelanotid (Imcivree)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. September 2022 eine Nutzenbewertung zu Setmelanotid (Imcivree) von Rhythm Pharmaceuticals Inc. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Setmelanotid wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.</p> <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf zwei einarmigen Studien mit einer Placebo-kontrollierten Withdrawal-Phase. Die Ergebnisse der Studien werden deskriptiv dargestellt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Besonderheiten der Therapiesituation sind zu berücksichtigen</p> <p>Setmelanotide ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, deren Zulassung auf Studien mit einer verblindeten, placebo-kontrollierten „Withdrawal“ Phase basiert. Der Hersteller verweist im Dossier auf die sehr geringe Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet. Zugleich verweist er damit die fehlenden Voraussetzungen für randomisierte klinische Studien mit pädiatrischen Patienten in diesem Therapiegebiet. Damit werden Nachweise der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet auch unter ethischen und praktischen Gesichtspunkten vorgelegt.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Imcivree“ mit dem Wirkstoff Setmelanotid. Imcivree wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel“.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der einarmigen Studien 012 und 015 vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf diese Besonderheit des Therapiegebiets geht die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle nicht ein. Die Studie wird formal als hoch verzerrt eingestuft, da sie keine Kontrollgruppe aufweisen. Der G-BA sollte bei seiner Entscheidung die Besonderheiten der vorliegenden Therapiesituation berücksichtigen.</p>	<p>Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs (in der Studie 012) jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.</p> <p>Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Setmelanotid zum Teil schwere (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie ein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten. Bei der Depressivität zeigten sich in der Studie 012 nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline. Verwertbare Daten für die Depressivität der Studie 015 sowie zur Suizidalität in beiden Studien liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien 012 und 015 liegt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Setmelanotid abbildet, da ausschließlich</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten, die eine Mindestgewichtsabnahme und eine gute Verträglichkeit von Setmelanotid aufwiesen, im weiteren Studienverlauf behandelt wurden.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Setmelanotid / Imcivree
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Setmelanotid (Imcivree®) ist als Orphan Drug zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Setmelanotid basiert auf den 2 zulassungsbegründenden Studien 012 und 015.</p> <p>POMC/LEPR sind ausgesprochen seltene genetische Formen einer Adipositas. Sie gehen ab frühester Kindheit mit hoher Krankheitslast in Verbindung mit Hyperphagie als weiterem Leitsymptom einher. Da die eigentliche "Störung" im Hypothalamus lokalisiert werden kann, ist die Erkrankung nicht mit einer Adipositas im üblichen Sinn gleichzusetzen. Der Wirkstoff Setmelanotid adressiert diese seltene Form spezifisch und ist daher nicht vergleichbar mit anderen Wirkstoffen zur Gewichtskontrolle.</p> <p>Es ist vor diesem Hintergrund hervorzuheben, dass der pharmazeutische Unternehmer für POMC/LEPR eine spezifisch wirkende Behandlungsoption entwickelt hat.</p> <p>Zur Bedeutung des Wirkstoffs im Indikationsgebiet führt der G-BA in seinem Beschluss vom 20. Januar 2022 – geändert durch Beschluss vom 21. April 2022 – über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) in den Tragenden Gründen aus:</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Imcivree“ mit dem Wirkstoff Setmelanotid. Imcivree wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel“.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der einarmigen Studien 012 und 015 vor.</p> <p>Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs (in der Studie 012) jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.</p> <p>Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„In seltenen Fällen kommt es aufgrund genetischer Defekte zu Störungen im Leptin-Melanocortin-Signalweg. So führen z. B. die autosomal-rezessiv vererbten Mutationen in den Genen für den Leptinrezeptor (LEPR), Proopimelanocortin (POMC) und Phormon-Convertase 1/3 (PCSK1) unter anderem zu einem unstillbaren Hungergefühl (Hyperphagie), was zu einer ausgeprägten frühkindlichen Adipositas führt. Bei den meisten Patienten und Patientinnen mit POMC-, PCSK1-oder LEPR-Mangel-Adipositas kommt es meistens schon in den frühen Lebensjahren zu einer sehr starken Gewichtszunahme, die sich im Laufe des Lebens fortsetzt und mit erheblichen Langzeitfolgeschäden verbunden ist. Da der unkontrollierbare Hunger auf einem Gendefekt beruht, zeigen konventionelle Adipositasbehandlungen hier kaum Erfolg und sind somit nicht durch Lebensstiländerungen zu beeinflussen.“</i></p> <p>Aufgrund der Schwere der Erkrankung, welche auf einem seltenen Gendefekt beruht, steht bei der Behandlung eine medizinisch notwendige therapeutische Wirkung im Vordergrund, die nicht zu verwechseln ist mit einer Lifestyle-Fragestellung. Es wurde daher ein Ausnahmetatbestand aufgenommen, um eine Verordnungsfähigkeit für diese eng begrenzte Konstellation eines seltenen Gendefekts zu begründen.</p>	<p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Setmelanotid zum Teil schwere (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie ein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten. Bei der Depressivität zeigten sich in der Studie 012 nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline. Verwertbare Daten für die Depressivität der Studie 015 sowie zur Suizidalität in beiden Studien liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien 012 und 015 liegt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Setmelanotid abbildet, da ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Mindestgewichtsabnahme und eine gute Verträglichkeit von Setmelanotid aufwiesen, im weiteren Studienverlauf behandelt wurden.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p><u>Zulassungsstudien zeigen neben Reduktion des Gewichts auch Reduktion des Hungers</u></p>	<p><u>Morbidität</u></p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die klinischen Daten aus den Zulassungsstudien zeigen neben einer Reduktion des Gewichtes auch eine deutliche Reduktion des Hungers. Dieser Zusammenhang geht aus Tabelle 1-7 und 1-8 sowie Abbildung 1.1 in Modul 1 des Dossiers des pU hervor. Insbesondere Abbildung 1.1 bestätigt eindrucksvoll, dass die von POMC/LEPR betroffenen Patienten einen jahrelangen Krankheitsverlauf vor Behandlung mit Setmelanotid hatten, ohne dass eine anhaltende Wirkung auf das Körpergewicht zu beobachten gewesen ist.</p>	<p><i>Körpergewicht und Body-Max-Index (BMI)</i></p> <p>In beiden Studien wurden Körpergewicht und Körpergröße jeweils in dreifacher Wiederholung zu jeder Visite erhoben. Anhand des Körpergewichts und der Körpergröße wurde der BMI bzw. der altersadjustierte BMI-z-Score (Altersgruppe < 18 Jahre) ermittelt.</p> <p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Diese Endpunkte werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als bedeutsame Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Als primärer Endpunkt in beiden Studien wurde dabei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\geq 10\%$ Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline erhoben. In beiden Studien erreichte jeweils ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten nach 52 Wochen eine Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ (Studie 012: 12 von 14 Patientinnen und Patienten, Studie 015: 8 von 15 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen. Es zeigt sich zwar in der Studie 012, dass die Patientinnen und Patienten während des 4-wöchigen Absetzens von Setmelanotid wieder an Körpergewicht zunehmen, jedoch ist unsicher, inwieweit die Zunahme des Körpergewichts vergleichbar ist zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und damit weitere für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse für die Nutzenbewertung abgeleitet werden können.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des BMIs zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten in der Studie 012 eine relevante Reduktion des BMIs zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. In der Studie 015 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb die Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Da für den BMI-z-Score für die Altersgruppe < 18 Jahre ausschließlich Patientenlistings vorliegen, können die Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>In beiden einarmigen Studien konnte nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline eine Reduktion des Körpergewichts und in der Studie 012 zudem eine Reduktion des BMIs beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI (BMI-z-Score) liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Während die Werte zu Baseline auf ein deutlich höheres Körpergewicht und einen erhöhten BMI der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, sind am Studienende nach 52 Wochen die anthropometrischen Werte zwar noch nicht im Bereich altersgleicher Personen der Normbevölkerung, jedoch weisen die Ergebnisse auf eine deutliche Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs hin.</p> <p>Hinsichtlich des natürlichen Krankheitsverlaufs ist festzustellen, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten kontinuierlich an Körpergewicht zunehmen und dadurch eine ausgeprägte Adipositas entwickeln. Diese geht mit einer stark erhöhten Mortalität und</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität einher⁴. Insbesondere sind dabei kardiovaskuläre, metabolische, respiratorische und orthopädische Komplikationen relevant, die bereits im Kindesalter auftreten können. Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden Anwendungsgebiet der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs einen bedeutsamen klinischen Stellenwert, welche bis jetzt aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten nicht erreicht werden konnten. Bei den vorliegenden genetischen Erkrankungen kann jedoch mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine spontanen Verbesserungen auftreten.</p> <p>Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist. Grundsätzlich ist jedoch eine relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs in diesem Anwendungsgebiet als Therapieziel zu betrachten, da diese die relevante Ausprägung der vorliegenden genetisch begründeten Adipositas darstellen und ursächlich sind für die damit einhergehenden Komorbiditäten. Dessen unbenommen wäre die Erhebung von weiteren Morbiditätspunkten wünschenswert gewesen, die die Auswirkungen der Adipositas auf die Patientinnen und Patienten zeigen können (wie z. B. Schmerz, Körperliche Belastbarkeit, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten).</p>

⁴ siehe auch Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) zu Setmelanotid (Imcivree), https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf (Zugriff: 3. November 2022).

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind.</p> <p><i>Hunger</i></p> <p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde in den Studien anhand des Fragebogens „Hunger-Score“ erhoben. Es erfolgte die Erhebung mittel des „Daily Hunger Questionnaires“ sowie des „Global Hunger Questionnaires“.</p> <p>Der „Daily Hunger Questionnaire“ erhob den täglichen Hunger vor dem Frühstück. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die den Hunger von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) abbildet. Für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre wurde eine 5-stufige Likert-Skala mit einem Smiley-System verwendet. Dabei wurde der Endpunkt über die Operationalisierung „Verbesserung des Hungergefühls um 25 %“ in den Studien erhoben, wobei die Relevanz des Schwellenwerts nicht ausreichend begründet wurde.</p> <p>Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine Einschätzung hinsichtlich des gegenwärtigen Zustandes als auch des Ausgangszustandes des Hungers quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion vornehmen können. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.</p> <p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten zum einen ursächlich für die Gewichtszunahme ist und damit auch ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt. Hinzu kommen die bereits beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Hungergefühls über einen bestimmten Zeitraum.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der „Global Hunger Questionnaire“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob. Der „Daily Hunger Questionnaire“ wird trotz der Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des „Daily Hunger Questionnaires“ zeigte mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Studien eine Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 %.</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der AGA, DAG, DDG

Datum	20. September 2022
Stellungnahme zu	Setmelanotide (Imcivree®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) Sprecherin: PD Dr. med. Susann Wehrauch-Blüher Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) Präsident: Prof. Dr. med. Jens Aberle Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Sprecher der Kommission gesundheits- und wissenschaftspolitische Fragen: Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 1.9.2022 eine Nutzenbewertung für Orphan Drugs von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo) zum Wirkstoff Setmelanotid veröffentlicht.</p> <p>Die unterzeichnenden Fachgesellschaften begrüßen ausdrücklich, dass für Patient:innen mit extrem seltenen, genetisch-bedingten Adipositasformen diese medikamentöse Behandlungsoption besteht. Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Setmelanotide zeigen neben einer relevanten Gewichtsreduktion langfristig eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen und ihre Familien (<i>Kuehnen & Clément 2022</i>; DOI: 10.1056/NEJMc2207442; <i>Wabitsch et al. doi: 10.1007/s12325-022-02059-8</i>; <i>Kuehnen P, Wabitsch M, et al. doi: 10.1186/s13023-022-02186-z</i>).</p>	
<p>Die Nutzenbewertung erfolgt für Personen in folgender Indikation: Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlust-Mutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.</p> <p>Bei diesen Personen besteht eine sehr seltene angeborene Erkrankung (<1:1 Mio; weltweit ca. 100 Fälle mit POMC- und ca. 500 Fälle mit LEPR-Mutationen), die mit einer schwer gestörten hypothalamischen Regulation (komplett fehlendes Sättigungsempfinden und in der Folge extreme, konstante Hyperphagie) einhergeht und erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtentwicklung der Betroffenen hat. Der</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Imcivree“ mit dem Wirkstoff Setmelanotid. Imcivree wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel“.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der einarmigen Studien 012 und 015 vor.</p> <p>Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spontane Krankheitsverlauf geht immer mit einer frühmanifesten extremen Adipositas einher und führt –neben den Adipositas-spezifischen Folgeerkrankungen- zu erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen (<i>Farooqi 2022; DOI: 10.1016/j.biopsycho.2022.01.018</i>). Die Erkrankung ist auf den kompletten Funktionsverlust eines Gens zurückzuführen und deshalb in Ursache und Auswirkung nicht mit den häufigen polygenen Adipositasformen vergleichbar, sondern eher mit anderen angeborenen Erkrankungen mit Ausfall eines wichtigen Hormons oder Botenstoffs, wie z.B. der angeborenen Hypothyreose (CH). Hier ermöglicht die Schilddrüsenhormongabe direkt ab Geburt (Neugeborenen-Screening) eine völlig normale körperliche und geistige Entwicklung (<i>Rodriguez et al. 2022; DOI: 10.1016/j.tem.2022.04.007</i>). Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien RM-493-012 und RM-493-015 haben Probanden ≥ 6 Jahre eingeschlossen, sodass in Analogie zu CH-Patient:innen davon auszugehen ist, dass der Ersatz eines fehlenden Botenstoffs (Setmelanotide als Analogon des Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon (α-MSH)) in fortgeschrittenem Alter nicht zu einer völligen Normalisierung aller Funktionen führen kann.</p> <p>Trotzdem hat die alleinige Gabe von Setmelanotide in den Studien RM-493-012 und RM-493-015 OHNE zusätzliche Lifestyle-Intervention zu signifikanten Effekten auf das Körpergewicht und den Hunger geführt (<i>Clément et al. 2020; DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8</i>). Damit ist gezeigt, dass der angeborene hypothalamische Funktionsverlust durch den medikamentösen Ersatz beeinflussbar ist. Es kann erwartet werden, dass ein frühzeitiger (postnataler) Behandlungsbeginn die Ergebnisse weiter verbessert.</p>	<p>In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs (in der Studie 012) jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC- , PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.</p> <p>Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Setmelanotid zum Teil schwere (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie ein Therapieabbruch aufgrund von UE aufgetreten. Bei der Depressivität zeigten sich in der Studie 012 nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Baseline. Verwertbare Daten für die Depressivität der Studie 015 sowie zur Suizidalität in beiden Studien liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien 012 und 015 liegt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Setmelanotid abbildet, da ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Mindestgewichtsabnahme und eine gute Verträglichkeit von Setmelanotid aufwiesen, im weiteren Studienverlauf behandelt wurden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Der Studienendpunkt „Hunger“ erfordert im Kontext der adressierten Personen mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlust-Mutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel eine besondere Betrachtung. Der subjektiv empfundene Hunger bei diesen Personen ist in keiner Weise vergleichbar mit der Empfindung bei Menschen ohne Ausfall dieser hypothalamischen Funktion. Da es sich jedoch um eine angeborene Erkrankung handelt, ist es betroffenen Personen oft erst retrospektiv möglich die Veränderung ihres Hungergefühls zu erfassen und zu benennen. Damit kommt dem rückblickenden Vergleich des Hungers im Studiendesign eine relevante Bedeutung zu. Grundsätzlich ist die Beurteilung des Hungergefühls immer ein subjektiver Parameter mit hoher interindividueller Varianz (<i>Santos and Cortes 2021; DOI: 10.1111/obr.13114</i>)</p>	<p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde in den Studien anhand des Fragebogens „Hunger-Score“ erhoben. Es erfolgte die Erhebung mittel des „Daily Hunger Questionnaires“ sowie des „Global Hunger Questionnaires“.</p> <p>Der „Daily Hunger Questionnaire“ erhob den täglichen Hunger vor dem Frühstück. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren wurde eine 11-stufige Likert-Skala verwendet, die den Hunger von 0 (= nicht hungrig) bis 10 (= größter möglicher Hunger) abbildet. Für Kinder der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre wurde eine 5-stufige Likert-Skala mit einem Smiley-System verwendet. Dabei wurde der Endpunkt über die Operationalisierung „Verbesserung des Hungergefühls um 25 %“ in den Studien erhoben, wobei die Relevanz des Schwellenwerts nicht ausreichend begründet wurde.</p> <p>Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, inwieweit die eingeschlossene Studienpopulation, insbesondere Kinder, im vorliegenden Erkrankungsbild mit starkem Hungergefühl bzw. vorliegender Hyperphagie eine Einschätzung hinsichtlich des gegenwärtigen Zustandes als auch des Ausgangszustandes des Hungers quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion vornehmen können. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.</p> <p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen, da der extreme Hunger der Patientinnen und Patienten zum einen ursächlich für die Gewichtszunahme ist und damit auch ein zentrales Merkmal der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt. Hinzu kommen die bereits beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Hungergefühls über einen bestimmten Zeitraum.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der „Global Hunger Questionnaire“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob. Der</p>

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Daily Hunger Questionnaire“ wird trotz der Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Hinsichtlich des „Daily Hunger Questionnaires“ zeigte mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre in beiden Studien eine Verbesserung des Hungergefühls um ≥ 25 %.</p> <p>Die Ergebnisse der 8-wöchigen Withdrawal-Phase werden für die Nutzenbewertung nicht separat herangezogen.</p>
<p>Der Effekt der Therapie auf die Lebensqualität wurde mit altersentsprechenden validierten Instrumenten erfasst. Dabei sind für die adressierten Personen der extreme Hunger mit konstanter Hyperphagie und die extreme Adipositas von funktionaler Bedeutung. Innerhalb der Studiendauer war in der Gesamtschau ein messbarer Effekt in beiden Bereichen zu beobachten. Allerdings besteht auch zu Studienende (aufgrund des sehr hohen Ausgangs-BMI) in den meisten Fällen noch eine Adipositas, sodass eine weitere Verbesserung der QoL bei längerer Behandlungsdauer mit dem Ziel Normalgewicht zu erwarten ist. Dabei muss dann zusätzlich eine multiprofessionelle Lebensstilintervention erfolgen. Diese war im Studiendesign nicht enthalten, um primär den medikamentösen Effekt zu erfassen, ist aber essentieller Bestandteil jeder Adipositas-Therapie bei Kindern und Jugendlichen (s. S3-Leitlinien der AGA; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-002.html).</p>	<p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden Studien die (patientenberichteten) Fragebögen Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite, Pediatric Quality of Life (PedsQL) und Short Form 36 (SF-36) erfasst. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf bzw. aufgrund fehlender Auswertungen auf aggregierter Ebene können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
<p>Eine sekundäre Auswertung der Daten der Zulassungsstudien zeigt, dass bei <u>allen</u> mit Setmelanotide behandelten Patienten eine Änderung des BMI-Verlaufs erreicht werden konnte (<i>Wabitsch et al.</i>:</p>	<p>In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur</p>

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>https://doi.org/10.1210/jendso/bvac057). Dies ist auch bei den Patienten mit LEPR-Defekt zu sehen.</p> <p>Die Patient:innen mit LEPR-Defekt, die in Deutschland betreut werden, berichten von einem großen Gewinn an Lebensqualität durch den deutlichen Rückgang der den Alltag beeinträchtigenden Hyperphagie). Die Patient:innen berichten, dass die Betroffenen unter der Therapie mit Setmelanotide erstmals in ihrem Leben in der Lage sind, die Ernährungsempfehlungen einzuhalten und sich auch mehr zu bewegen. Auch wenn die Gewichtsabnahme bei ihnen nicht so deutlich ist wie bei den Patienten mit POMC-Defekt, möchten die Patienten mit LEPR-Defekt das Medikament auf keinen Fall absetzen (mündliche Information durch Prof. Kühnen und Prof. Wabitsch Patient:innen mit der sehr seltenen Erkrankung LEPR-Defekt sollte eine Therapie mit Setmelanotide auf jeden Fall ermöglicht werden.</p> <p>Da die Fallzahlen der bisher behandelten Patient:innen aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz der Erkrankung klein sind, halten wir die strukturierte Verlaufsbeobachtung der Patienten, die mit dem Medikament behandelt werden im Rahmen eines Registers für sinnvoll. Dazu können bereits bestehende Strukturen der Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation (https://buster.zibmt.uni-ulm.de › projekte › APV) genutzt werden oder ein auf europäischer Ebene nach den Vorgaben der EMEA gestaltetes Register etabliert werden.</p> <p>Dadurch sollten weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments unter „real life conditions“ gewonnen werden.</p>	<p>Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Darüber hinaus weisen wir darauf hin, dass eine therapeutische Intervention im Sinne einer bariatrischen Operation in den bisher untersuchten Betroffenen (biallelischer POMC-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischer LEPR-Mangel) nicht erfolgreich war (<i>Poitou et al. 2021; DOI: 10.1016/j.soard.2021.04.020</i>). Diese fehlende Ansprache auf</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Operation wurde auch im Mausmodell beobachtet (<i>Hatoum IJ et al. 2012; DOI: 10.1210/jc.2011-3432</i>).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Validität (Hunger) S.22 (s.o / S. 4 ff: Besondere Situation bei monogener Adipositas):</p> <p>Der Studienendpunkt „Hunger“ erfordert im Kontext der adressierten Personen mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlust-Mutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel eine besondere Betrachtung. Der subjektiv empfundene Hunger bei diesen Personen ist in keiner Weise vergleichbar mit der Empfindung bei Menschen ohne Ausfall dieser hypothalamischen Funktion. Da es sich jedoch um eine angeborene Erkrankung handelt, ist es betroffenen Personen oft erst retrospektiv möglich die Veränderung ihres Hungergefühls zu erfassen und zu benennen. Damit kommt dem rückblickenden Vergleich des Hungers im Studiendesign eine relevante Bedeutung zu. Grundsätzlich ist die Beurteilung des Hungergefühls immer ein subjektiver Parameter mit hoher interindividueller Varianz (<i>Santos and Cortes 2021; DOI: 10.1111/obr.13114</i>)</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zum Endpunkt „Hunger“.</p>

Stellungnehmer: AGA, DAG, DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bezüglich der Lebensqualität (Quality of Life; QoL) sind durch eine Therapie mit Setmelanotide Langzeiteffekte zu erwarten. Dies ist in der Bewertung bisher nicht berücksichtigt.</p> <p>S. 25 PedsQL: Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen schwierig, da dort kurzfristigere Effekte gemessen werden.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zum Endpunkt „Lebensqualität“.</p>

Literaturverzeichnis

- Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
- Farooqi IS. Monogenic Obesity Syndromes Provide Insights Into the Hypothalamic Regulation of Appetite and Associated Behaviors. *Biol Psychiatry* 2022;91(10):856-859. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.01.018.
- Hatoum IJ, Stylopoulos N, Vanhooose, et al., Kaplan LM. Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E1023-31. doi: 10.1210/jc.2011-3432.
- Kühnen P, Clement K. Long-Term MC4R Agonist Treatment in POMC-Deficient Patients. *NEJM* 2022; 387(9):852-854. doi: 10.1056/NEJMc2207442.
A.
- Kühnen P, Wabitsch M, v Schnurbein J, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):38. doi: 10.1186/s13023-022-02186-z.
- Poitou C, Puder L, Dubern B, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(8):1449-1456. doi: 10.1016/j.soard.2021.04.020.
- Rodriguez L, Dinauer C, Francis G. Treatment of hypothyroidism in infants, children and adolescents. *Trends Endocrinol Metab* 2022 ;33(7):522-532. doi: 10.1016/j.tem.2022.04.007.
- Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obes Rev.* 2021;22(1):e13114. doi: 10.1111/obr.13114.
- Wabitsch M, Fehnel S, Mallya US, et al. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther* 2022;39(4):1772-1783. doi: 10.1007/s12325-022-02059-8.
- Wabitsch M, Farooqi S, Flück CE, et al. Natural History of Obesity Due to POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and the Impact of Setmelanotide. *Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue 6, June 2022, bvac057, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac057>.*

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Setmelanotid (D-824)

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Oktober 2022

von 10:00 Uhr bis 11:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Rhythm Pharmaceuticals, Inc:**

Herr Dr. Caesar

Herr Schmeil

Herr Dr. Touchot

Herr Prof. Dr. Wabitsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Hartmann

Frau Dr. Knerr-Rupp

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute Montag, wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit Setmelanotid, einem Orphan: Markteinführung, Indikation: Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem POMC-Mangel einschließlich PSCK1- oder LEPR-Mangel.

Im Stellungnahmeverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2022 ist, haben wir eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer – das ist Rhythm Pharmaceuticals – erhalten, außerdem eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, der Deutschen Adipositas-Gesellschaft und der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Weitere Stellungnahmen haben uns von Novo Nordisk Pharma GmbH, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie erreicht.

Ich muss zunächst, da wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das auch entsprechend protokolliert werden kann. Leider, so muss ich sagen, ist kein Kliniker bei der heutigen Anhörung angemeldet; das ist schade, weil es sicherlich einige Fragen an die klinischen Experten gegeben hätte. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Schmeil, Herr Touchot, Herr Caesar und Herr Professor Dr. Wabitsch zugeschaltet, für Novo Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Hartmann, für den BPI Herr Professor Schönermark und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des G-BA und darüber hinaus natürlich auch auf wesentliche Punkte des Dossiers einzugehen. Anschließend werden wir in die Fragerunde einsteigen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Schmeil (Rhythm): Das würde ich übernehmen, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, dann haben Sie das Wort, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Rhythm): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, Ihnen in wenigen Worten eine kurze Einführung zu Setmelanotide geben zu dürfen. Dabei werde ich mich auf vier Punkte konzentrieren, zum einen das Wirkprinzip, ein paar Worte zur Erkrankung, die Bedeutung der Behandlungseffekte von Imcivree, wie es mit Produktnamen heißt, für die Patienten gemäß unserer pivotalen Studie, und ich werde auch kurz auf Langzeitdaten eingehen.

Erlauben Sie mir aber eingehend die Bemerkung, dass wir ausdrücklich den Beschluss des G-BA begrüßen, Setmelanotide auf die Ausnahmeliste des Ausschlusses der Erstattung der sogenannten Lifestyle-Medikamente zu setzen.

Beginnen möchte ich jedoch mit einer Vorstellung der von uns eingeladenen Personen. Ich beginne mit Herrn Professor Dr. Martin Wabitsch. Er ist Leiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Klinikum für Kinder- und Jugendmedizin sowie Vorsitzender des Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen am Universitätsklinikum Ulm. Er war unter anderem Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie sowie Präsident der Deutschen Adipositas Gesellschaft. Er befasst sich seit vielen Jahren mit der Erforschung und auch mit der klinischen Versorgung von Patienten mit genetisch bedingter Adipositas und wird als Experte zu seinen praktischen Erfahrungen mit Setmelanotide Stellung nehmen.

Des Weiteren ist Herr Dr. Nicolas Touchot anwesend. Can you raise your hand? – Er ist International Market Access Lead von Rhythm Pharmaceuticals. Herr Dr. Manfred Caeser von der Firma Staats hat Rhythm in der Dossiererstellung unterstützt und wird heute zu Fragen des Dossiers sowie zu den Studien und zur Produktentwicklung Stellung nehmen wird. Mein Name ist Hannes Schmeil; ich bin Geschäftsführer bei Rhythm Pharmaceuticals Germany GmbH, zuständig für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Rhythm Pharmaceuticals wurde 2008 gegründet, hat seinen Sitz in Boston/USA und forscht seit seiner Gründung am Melanocortin-4-Rezeptor-Signalweg, der zentralnervös im Hypothalamus an der Regulation von Hungersättigung und Energieumsatz beteiligt ist. Ein Ergebnis dieser Forschung ist Setmelanotide, ein selektiver Agonist dieses Rezeptors.

POMC-, PCSK1- und Leptinrezeptor-Mangel-Adipositas ist eine sehr seltene, genetisch verursachte Störung dieses Stoffwechselweges; es gibt in Deutschland nur sehr wenige Patienten mit dieser Erkrankung. Vor allem bei dieser rezessiv vererbten Erkrankung beider Allele des Gens kommt es in der Folge zu einem unstillbaren und permanenten starken Hungergefühl, begleitet von Heißhungerattacken. Die Folge ist, dass diese Patienten schon in der sehr frühen Kindheit massiv an Körpergewicht zunehmen und bereits im Alter von zwei Jahren nicht selten über 20 kg wiegen können – das entspricht dem Gewicht eines Sechsjährigen –, und sie fallen durch einen extremen Body-Mass-Index von 40 und mehr auf oder können es tun.

Die Hyperphagie ist nicht nur eine wesentliche Beeinträchtigung des Lebens dieser Patienten, die den ganzen Tag buchstäblich an nichts anderes als an die nächste Nahrungsaufnahme denken können und deren Nahrungssuchverhalten mitunter ungewöhnliche Formen annimmt. Oft sind sie sozial isoliert, können kaum einer geregelten Ausbildung nachgehen und sind in der Regel auch nicht berufstätig. Für die Angehörigen ist der Umgang mit ihnen eine fortwährende Belastung und sogar eine Gefährdung des familiären Friedens. Abgesehen davon tragen die Patienten zusätzlich ein durch die Adipositas bedingtes erhebliches kardiovaskuläres Risiko mit sich herum und erleiden weitere Komorbiditäten.

Wie von Wabitsch et al. in diesem Jahr publiziert wurde, durchlaufen diese Patienten in der Regel eine lange Historie unterschiedlicher Behandlungen und Unterstützungsmaßnahmen, ohne dass eine nennenswerte Kontrolle der Erkrankung erreicht wird. Hierzu gehören auch die bei Adipositas üblicherweise angewandten Strategien zur Gewichtsreduktion: die Änderung des Essverhalten, Diäten und körperliche Aktivität. Diese scheitern jedoch bei fast allen dieser Patienten, da sie nicht an der Ursache des Problems ansetzen.

Mit Setmelanotide, zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-, PCSK1- und Leptinrezeptor-Mangel, liegt nun erstmals eine kausale Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Form der Adipositas vor. Hierbei wirkt Setmelanotide als Agonist des MC4-Rezeptors und korrigiert den Funktionsverlust des Stoffwechsels, sodass eine Kontrolle von Hunger und Sättigung wieder ermöglicht wird.

In den klinischen Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie hat sich Setmelanotide als hochwirksam und als sicher erwiesen. Es bewirkt eine starke und anhaltende Reduktion des Hungers und des Körpergewichts bzw. des Body-Mass-Index, bei Kindern und Jugendlichen des Body-Mass-Index z-Scores in allen Altersgruppen. Korrespondierend dazu bewirkt Setmelanotide einen Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Verfügbare Daten aus der Nachbeobachtungsstudie bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudien und zeigen, dass Setmelanotide bei einem Teil der Patienten in der Lage ist, das Körpergewicht und den Body-Mass-Index unter die Grenze der Adipositas abzusenken und diesen Effekt über einen sehr langen Zeitraum von drei Jahren fortzuschreiben. Erste verfügbare Daten bei Behandlung über sieben Jahre bestätigen, dass bei Patienten, die auf Setmelanotide ansprechen, die klinische Wirkung auch langfristig erhalten bleibt. Da die

Nachbeobachtungsstudie noch läuft, erwarten wir, dass zukünftige Datenschnitte diese ersten Ergebnisse bestätigen werden.

Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Setmelanotide sind in der Regel transient, mild und gut beherrschbar. Im Vordergrund stehen eine reversible Hyperpigmentierung der Haut und der Haare sowie lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Eine von Wabitsch und Kühnen 2022 veröffentlichte Studie mit den Ergebnissen von Tiefeninterviews betroffener Patienten in Deutschland zeigt eindrücklich die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Lebenssituation der Patienten unter Setmelanotide, die zurückgewonnene soziale Teilhabe und die Verbesserung der Lebensqualität im Allgemeinen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit Setmelanotide erstmals eine Behandlung zur Verfügung steht, die Adipositas aufgrund von POMC- oder Leptinrezeptor-Mangel kausal behandelt, einen nachhaltig günstigen Effekt auf das Hungergefühl hat, das Körpergewicht hochsignifikant senkt, sicher und einfach anzuwenden ist sowie den Patienten Lebensqualität zurückgibt und wieder eine Teilhabe am Leben ermöglicht. – Damit danke ich Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Das wird wahrscheinlich in Richtung Professor Wabitsch gehen, weil er sich doch offensichtlich intensiver mit den Fragestellungen beschäftigt hat. Sie haben eben auch die Publikation erwähnt, in der er Mitautor war.

Wir haben jetzt zum ersten Mal in einem Dossier den Endpunkt „Hunger“ und die Operationalisierung über einen patientenberichteten Fragebogen gesehen, also einen Hunger-Score. Vielleicht können Sie uns dazu noch einige Erläuterungen geben, damit wir noch besser als nach dem Dossier einschätzen können, wie wir mit diesem Endpunkt und mit diesem Hunger-Score umgehen können. Wie gesagt, ich überlasse Ihnen, wer das beantwortet. – Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Rhythm): Ich denke, die Anfrage beinhaltet zwei Aspekte. Das eine ist mehr die technische oder methodische Frage; dazu werde ich an Herrn Caesar übergeben. Zum praktischen Umgang mit derlei Fragebögen sind tatsächlich aus der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Wabitsch kürzlich Daten veröffentlicht worden. – Herr Caesar, vielleicht wollen Sie mal beginnen.

Herr Dr. Caesar: Sie haben absolut recht: Hunger ist im Grunde genommen ein neuer Endpunkt hier in der Untersuchung von Adipositas, der natürlich für die Indikation, mit der wir uns hier beschäftigen, absolut zentral ist; denn letztendlich ist es so, dass durch die Mutationen am POMC und LEPR auch das Hungergefühl oder das Sättigungsgefühl der Patienten aus dem Takt gerät, sodass die Patienten fortwährend, wie Herr Schmeil bereits erläutert hat, hungrig sind und nach Nahrung suchen. Weil es in der Vergangenheit zu diesem Endpunkt „Hunger“ oder der Operationalisierung gar keine Fragebögen gab ...

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie nicht mehr, Herr Caesar.

(Störung der Tonübertragung)

Herr Schmeil (Rhythm): Herr Professor Hecken, können wir vielleicht an der Stelle an Herrn Professor Wabitsch überleiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Ich habe gesehen: Herr Caesar hat sich ausgeloggt; er wird wieder neu hineinkommen. – Herr Wabitsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Herr Professor Hecken! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielleicht vorab: Sie sagten vorher, es sei schade, dass kein Kliniker dabei sei. So fühle ich mich schon und bin das auch, aber eben nicht als unabhängiger Kliniker, sondern jetzt von der Firma eingeladen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eben. Das war die Bemerkung.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Das ist richtig, und das muss man auch so konstatieren. Das liegt auch daran, dass wir hier in Ulm bei den Phase-II- und Phase-III-Studien bei mir in der Abteilung mitgemacht haben, sodass da einfach diese Beziehung da ist; das muss bekannt sein. Und damit haben wir jetzt keinen unabhängigen Kliniker.

Dazu muss ich vorab sagen, dass wir in Deutschland nur zwei Zentren haben, wo solche Patienten gesehen werden. Das ist hier in Ulm und an der Charité in Berlin, bei Herrn Professor Kühnen, der damals gemeinsam mit der Firma Rhythm den Investigator Initiated Trial bekommen hatte, sodass es eigentlich nur zwei Personen gibt, die im Moment aus praktischer Erfahrung berichten können.

Aber jetzt zu der Frage, die ja ganz wichtig ist, und ich finde es toll, dass sich gleich die erste Frage auf Hyperphagie als hier zentrales Geschehen und als Parameter bezieht, der für die Patienten relevant ist und bei dem das Medikament Einfluss hat. Man muss aus der Medizin heraus sagen: Wir haben keine Methoden, das korrekt zu quantifizieren und zu messen, es gibt keine Referenzwerte. Wir sind da methodisch schlecht aufgestellt. Dennoch ist es ein Charakteristikum, das zentrale Merkmal aller Störungen, die in den Melanocortin-4-Rezeptor-Pathways auf der Basis von seltenen Genvarianten, also Mutationen, auftreten. Wir können diesen biologischen Parameter im Moment nicht gut darstellen.

Hier in den Studien wurden die visuellen Analogskalen verwendet, die von einem Individuum zum anderen eine hohe Variabilität haben, aber die dann bei einer Intervention doch sehr gut zeigen, wie sich dieses Hungergefühl verändert, das die Patienten auf der Skala darzustellen versuchen. Mehr ist eigentlich jetzt zu der Methodik nicht zu sagen, aber zur Biologie spreche ich noch einen Aspekt an.

Wir kennen diese Krankheiten noch nicht lange. Das Ganze ging los, als Leptin entdeckt wurde, vor 25 Jahren, zunächst als Ursache der Störung der Energiehomöostase-Regulation bei der OB/OB-Maus, und dann anschließend auch ganz wenige Kinder identifiziert wurden, die das haben. Daraufhin wurde dieser Pathway – Leptin, Leptinrezeptor, POMC-Melanocortin-4-Rezeptor – im Gehirn beschrieben. Dabei waren immer zuerst die Tierexperimente mit den Modellen da, Tiere, die Defekte in den Pathways hatten, und dann hat man parallel beim Menschen in ganz seltenen Fällen solche Defekte in diesen Pathways ebenfalls gefunden.

Als Kinderärzte hatten wir bisher in Parallelität eigentlich nur Hirntumore. Wir hatten das Craniopharyngiom bei Kindern und Jugendlichen, und wir wussten, dass diese Patienten, wenn sie operiert wurden und dann einen Defekt im Hypothalamusbereich hatten, extrem dick wurden und gegessen, gegessen, gegessen haben und dies niemand in irgendeiner Form beeinflussen konnte. Da gibt es eine anatomische Veränderung.

Jetzt kennen wir seltene genetische Veränderungen, die den Sollwert der Energiehomöostase verändern, Sättigungssignale nicht mehr adäquat weitergeben, und dann kommt es durch die ständige Hyperphagie zu einem sehr hohen Körpergewicht. Diese gestörten Signale in dem Pathway des sogenannten homöostatischen Systems im Hypothalamus können einen derart imperativen und unwiderstehlichen Charakter haben, dass es wie eine Sucht ist. Aber es ist keine psychiatrische Sucht, sondern eine physiologische Sucht, sodass bei den betroffenen Menschen das Gehirn meint, sie seien am Verhungern. Es ist wie beim Diabetes insipidus; das ist ein gutes Parallelbeispiel.

Diese Kinder und auch später die Jugendlichen haben ständig das Gefühl, sie verhungerten, und zwar ist das zentral gesteuert. Sie haben dieses essensuchende Verhalten. Wenn dieses Kind jetzt hier bei mir im Büro wäre, würde es alles, was irgendwie nach Essen aussieht, in die Finger nehmen, es zu sich nehmen und versuchen zu essen. Wir haben Testmahlzeiten gemacht: Ein Zweijähriger isst am Morgen zum Frühstück 1.500 kcal, also bis er bis oben voll ist, und dann fängt er nach einer Stunde wieder an. Damit will ich beschreiben, dass das nichts mit „Ich hab Hunger“ in dem Sinne zu tun hat, was wir jetzt als Hunger empfinden, sondern

das ist, wie gesagt, eine imperative unwiderstehliche Störung, die durch diesen Gendefekt ausgelöst wird.

Es wurden gerade Zahlen genannt. Wir haben das eigentlich über den BMI festgelegt. Die Kinder haben im Alter von 2 Jahren einen BMI von 25, im Alter von 5 Jahren von 30. Wenn das überschritten wird, dann ist das ein starkes Indiz für eine genetische Veränderung – so haben wir das auch publiziert –, eine biallelisch genetische Veränderung in diesem Pathway.

Dann wurde lange gesucht. Bei den Erstbeschreibern, die diese Kausalität gezeigt haben, den Berlinern an der Charité, war es dieser Leptinmangel; dann kam der Leptinrezeptordefekt und dann der POMC-Defekt. Beim POMC-Defekt fehlt dann direkt auch dieses Melanocortin-4; das ist der Ligand für den Rezeptor. Die Gruppe an der Charité hat über Jahre nach einem Molekül gesucht, das man subkutan spritzen oder als Pille einnehmen kann, das die Bluthirnschranke überschreitet und dann an dem Rezeptor wirkt; dies ist nicht gelungen.

Erste Phase-I- und Phase-II-Studien mussten wegen Nebenwirkungen beendet werden, und erst jetzt, vor nunmehr auch schon fast 10 Jahren, wurde in Kooperation mit der Firma Rhythm, die dieses Setmelanotide als Molekül hatte, beschrieben und dann auch gezeigt, dass es die Blut-Hirn-Schranke überwindet, wenn man es subkutan verabreicht, dass es eine vernünftige Halbwertszeit hat, sodass man es nur einmal am Tag spritzen muss, und es eine Wirkung am MC4-Rezeptor zeigt. Das heißt, man überbrückt den Defekt in dem Pathway, und dieses Molekül wirkt am Sättigungsrezeptor: Dort, wo normalerweise kein Signal ankommt, wirkt es.

Die Nebenwirkungen sind tatsächlich relativ blande, relativ unauffällig, unproblematisch. Die Hauptnebenwirkung ist die Mitreaktion des MC1-Rezeptors, also eine Hautverdunkelung, Hautpigmentierung, die unter der Therapie zunimmt. Aber ansonsten ist es gut verträglich. Daraufhin haben diese Patienten plötzlich durch das Medikament den Zustand, den sie hätten, wenn sie nicht diesen Defekt hätten. Am deutlichsten ist es beim POMC-Defekt, wobei gar kein Melanocortin-4 im Gehirn produziert wird – da machen sie sozusagen eine Hormonersatztherapie –, und beim Leptinrezeptordefekt ist es auch so, nur mit der Besonderheit, dass da wirklich nur ein Pathway durch das Setmelanotide ergänzt wird und ein anderer, weil der Leptinrezeptor noch anders verschaltet ist, nicht beeinflusst wird, sodass da eine Reststörung bleibt. Beim POMC-Defekt hat man eine komplette Substitution quasi an der Stelle, beim Leptinrezeptordefekt hat man eine gute Substitution, aber eine Reststörung, die übrigbleibt.

So, jetzt habe ich viel geredet. Aber ich weiß, dass Sie das verstehen, Herr Professor Hecken, und ich hoffe, die anderen auch, die jetzt am Tisch sitzen. – Ich weiß nicht, ob ich noch weiter über die Patienten sprechen soll, die wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie können ruhig noch zwei, drei Minuten weitermachen.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Wir haben insgesamt 13 Patienten, die wir in den letzten vier Jahren hier am Studienzentrum betreut haben. Davon sind sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt, und die anderen sieben Patienten sind im Moment in einer Phase-II-Studie für andere Defekte in diesem Pathway. Also, wir haben sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt. Davon sind drei bereits aus der klinischen Studie heraus und befinden sich jetzt bereits, mit einem Rezept versehen, in der Regelversorgung. Wir haben einen weiteren Patienten, der gar nicht in der Studie ist, sondern das Medikament jetzt schon bekommt, ebenfalls mit einem Leptinrezeptordefekt.

Was passiert, wenn diese Kinder und Jugendlichen damit behandelt werden? Zwei der Jugendlichen hatten vorher bereits einen bariatrischen chirurgischen Eingriff, der keinen Erfolg hatte. Sie sind also operiert worden, unter 18 Jahre, also als Minderjährige, weil man keine andere Lösung gesehen hatte. In der Vorgeschichte wollte man sie den Eltern wegnehmen – das Jugendamt war da involviert –, aber das ist zum Glück nicht passiert. Die

Operation brachte nichts, und mit dem Medikament haben sie dann zum ersten Mal in ihrem Leben Sättigung gespürt und haben gesagt: „Jetzt bin ich wie neugeboren“ – so berichten sie das; wir haben auch ein paar Interviews dazu veröffentlicht –, weil sie das erste Mal erfahren haben, was es heißt, satt zu sein. Mit diesem Sättigungsgefühl war der Junge dann in der Lage, eine Ausbildung zu machen, was er vorher nicht konnte, und das Mädchen war in der Lage, sich in der Freizeit auch mal mit anderen Dingen zu beschäftigen als mit Essen.

Über die Beeinflussung dieser Sättigungsempfindens kommt es dann auch zu einer Veränderung des Körpergewichts, weil einfach die Energiehomöostase verschoben wird und normal bleibt, stabil normal bleibt, und sie nehmen dann auch ab. Wir haben den Eindruck: Je früher man mit der Therapie beginnt, umso besser ist es. Wenn man erst spät beginnt, scheint es so zu sein, als ob man dann nicht mehr alles ändern, also das komplette Gewicht nach unten fahren kann. Ein früher Beginn dieser Substitutionstherapie, diese Hormonersatztherapie – so kann ich es als Endokrinologe auch nennen – ist also ratsam, damit dieser Regelkreis schon möglichst früh normalisiert wird.

Jetzt warte ich einfach auf weitere Fragen. Ich habe versucht, in der Kürze das hineinzunehmen, was mir für die jetzige Diskussion wichtig erschien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wabitsch. – Herr Caesar, wir hatten Sie eben verloren. Haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Bitte entschuldigen Sie; ich kann nicht klären, woher das kommt. – Ich habe nur die Ergänzung, die dann etwas in das Thema Operationalisierung geht, Herr Professor Hecken; das war ja auch ein Teil Ihrer Frage.

Über die Neuartigkeit dieses Endpunktes und das Nichtvorliegen von entsprechenden Instrumenten hatten wir schon diskutiert. Rhythm hat dann in Zusammenarbeit mit Fachexperten und der FDA den Daily Hunger Questionnaire entwickelt, der letztendlich auch zum Teil validiert wurde. Dazu gibt es einen Report, den wir mit eingereicht hatten. Dieser Daily Hunger Questionnaire bildet letztendlich das Geschehen um den Hunger herum sehr vollständig ab, weil er das berücksichtigt, was wir den Morgenhunger nennen, also Hunger direkt beim Aufstehen. Das ist zum einen von Bedeutung, weil da der Tag beginnt, ich davor geschlafen habe und möglicherweise sehr hungrig bin, aber natürlich auch vor Gabe des Medikamentes. Die anderen beiden Dimensionen des Fragebogens sind der stärkste empfundene Hunger und der durchschnittliche Hunger, sodass wir doch denken, dass wir mit diesem Fragebogeninstrument bei allen Neuigkeiten, über die wir hier reden, das Hungergeschehen bei den Patienten sehr umfassend und korrekt abbilden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bekommt Frau Teupen von der Patientenvertretung das Wort. – Frau Teupen, bitte schön.

Frau Teupen: Wir haben einige kleine Fragen, zunächst noch einmal zu dem Questionnaire. Hier war ja das konkrete Problem auch der Übersetzungsfehler, wie man gesehen hat: „This morning“ im Original wurde wieder als das minimale Hungergefühl in 24 Stunden übersetzt. Können Sie das erläutern? Sie haben ja auch in der Stellungnahme etwas dazu geschrieben.

Außerdem haben wir noch eine Frage zur Relevanz des Hüftumfangs. Das ist von der FB Med nicht dargestellt worden, weil es nicht patientenrelevant ist. Aber da tut sich ja im Moment doch etwas, dass so etwas wie Taillenumfang oder Waist-to-Hip-Ratio wesentlich aussagekräftiger sind als nur der BMI. Da wäre die Frage, wie Sie das einschätzen.

Noch eine einfache Frage, vielleicht an den Unternehmer: Es ist ja schade, dass Sie zwar verschiedenste Daten im Zusammenhang mit der Lebensqualität erhoben haben, aber zum spezifischen Impact of Weight im Quality of Life, zum SF-36 im PedsQL und zu Fragen zur Suizidalität sehr geringe Rücklaufquoten haben oder es nicht aggregiert dargestellt wurde. Können Sie noch mal sagen, warum da das Problem war – es sind ja ohnehin nur sehr geringe Patientenzahlen –, dass von ihnen diese Fragebögen nicht ausreichend ausgefüllt wurden, was ja an der Stelle sehr schade ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar, Sie haben begonnen.

(Störung der Tonübertragung)

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Wir haben in der Stellungnahme die Korrektur für den Übersetzungsfehler geliefert. Das war letztendlich einfach nur ein Übersetzungsfehler. Mehr lässt sich dazu nicht sagen. Diesen Fehler haben wir in der Stellungnahme korrigiert.

Die nächste Frage nach der Patientenrelevanz des Endpunktes möchte ich so beantworten: Wir sind grundsätzlich der Überzeugung, dass natürlich der Endpunkt „Hunger“ für sich alleine schon ein Endpunkt ist und dass wir in Ergänzung mit den Lebensqualitätsfragebögen natürlich zeigen, dass das Gesamtgeschehen von Hunger und von Körpergewicht eine Auswirkung auf das Wohlbefinden des Patienten hat, sodass wir durchaus der Auffassung sind, dass wir Hunger als einen vollständigen Endpunkt darstellen und ihn ergänzend mit den Lebensqualitätsfragebögen darstellen. – Kann ich die dritte Frage bitte noch mal bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, können Sie die dritte Frage wiederholen?

Frau Teupen: Die Relevanz von Hunger ist meines Erachtens aus Patientensicht relativ klar. Es ging noch mal um die Frage, dass es nicht grundsätzlich nicht relevant ist, sondern ein Übersetzungsfehler. – Hinsichtlich des Hüftumfangs wäre es noch einmal eine methodische Frage, und dann natürlich noch einmal die Fragen zu PedsQL, SF-36, Suizidalität, geringen Rücklaufquoten. – Das waren jetzt noch einmal alle Fragen zusammen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Da kann ich mich nur auf das beziehen, was in der Studie berichtet wurde. Zu diesem Fragebogen haben wir in der Tat ganz geringe Rücklaufquoten gehabt, sodass wir in der Dossierdarstellung auch die Ergebnisse zum SF-36 nicht dargestellt haben. Wir glauben aber, dass die anderen Fragebögen zur Lebensqualität, zum Beispiel der IWQOL und der PHQ-D etc., letztendlich aussagefähige Ergebnisse zur Lebensqualität darstellen, wohlbemerkt ergänzend zum Hunger und ergänzend zum Körpergewicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Ja, aber trotzdem sind die Daten ja nicht auswertbar. Die Frage, vielleicht an Herr Wabitsch, ist nur: Woran liegt das, warum sind es so wenige?

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Ich wollte zum Hüftumfang etwas sagen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ja, zum Hüftumfang. Hier gab es Gespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Vorfeld, also in der G-BA-Beratung. Wir haben die Ergebnisse zum Hüftumfang im Dossier dargestellt. Letztendlich war es so, dass wir als Rhythm der Auffassung waren, dass „Hüftumfang“ ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Hierzu hat der G-BA die Auffassung vertreten, dass „Hüftumfang“ eigentlich kein patientenrelevanter Endpunkt ist, sodass wir die Ergebnisse und damit eine statistisch signifikante Verbesserung des Hüftumfangs bei den Patienten berichtet haben und auch in den Studien erhoben haben, der jedoch aufgrund der Einordnung von Hüftumfang als nicht patientenrelevant dann in der Nutzenbewertung nicht zum Tragen kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Hager, GKV-SV.

Frau Teupen: Dann noch mal zum Hüftumfang. Ich glaube, dazu wollte Herr Wabitsch noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Ja, ich kann vielleicht noch ergänzen. – Frau Teupen, es ist natürlich richtig, dass sowohl der Taillen- als auch der Hüftumfang, also beide Umfänge, eigentlich wichtig sind, um die Körperfettverteilung und damit auch das viszerale, das intraabdominelle Fett zu erfassen, und dass sie auch für kardiovaskuläre Endpunkte und für den Diabetes wichtig sind.

Nun muss man aber sehen, dass es sich bei diesen Patienten, die eine genetische Form der Adipositas haben, um Patienten handelt, die eine extreme Adipositas haben. Im Erwachsenenalter wäre das vergleichbar mit einem BMI von 50, bei den Kindern mit 2 Jahren 25, mit 5 Jahren 30, und er geht ja dann hoch. In dieser Gewichtsklasse spielt die Körperfettverteilung vielleicht nicht diese elementare Rolle wie bei einem Erwachsenen, der eine normale Adipositas hat und deswegen gesehen wird, was für eine Art von Therapie angewendet wird und wie sich bei ihm eine Gewichtsreduktionsmaßnahme auswirkt. Diese Patienten haben eine äußerst extreme Form der Adipositas, immer mit einer deutlichen Vermehrung des viszeralen Fettgewebes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Frau Hager, GKV-SV.

Frau Hager: Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Studienprogramm. Sie selektieren zu unterschiedlichen Zeitpunkten Good Responder, also in den beiden Zulassungsbegründenden Studien 012 und 015 einmal am Ende der initialen offenen Behandlungsphase – da werden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die nicht eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 Kilo erreichten –, und für die Nachbeobachtungsstudie selektieren Sie dann erneut. Da werden die Personen aus diesen Zulassungsbegründenden Studien, die keine Reduktion des Körpergewichts von mindestens 10 Prozent bzw. BMI-z-Scores von 0,3 erreichten, nicht in die Nachbeobachtungsstudie aufgenommen.

In Ihrer schriftlichen Stellungnahme begründen Sie das so, dass Sie mit diesem Vorgehen Patientinnen und Patienten selektieren wollen, die eben für eine Langzeitbehandlung in Betracht kommen. In der Fachinformation gibt es keine Angaben dazu, wann eine Therapie möglicherweise beendet werden sollte, sodass dies im ärztlichen Ermessen liegt.

Unsere Frage: Würden Sie auf Grundlage dieser Studien und der Erläuterung, dass Sie hiermit Patienten selektieren, die für eine Langzeitbehandlung in Betracht kommen, für die klinische Praxis empfehlen, dass Patientinnen und Patienten, die nach 12 bis 24 Wochen – so lange war, glaube ich, die Zeit, bis erstmalig selektiert wurde – keine Gewichtsreduktion von mindestens 5 Kilo erreichten, die Therapie absetzen sollten, ebenso solche, die nach 52 Wochen, als zum zweiten Mal selektiert wurde, keine Gewichtsreduktion von mindestens 10 Prozent erreichten? Sind das Ihre Schlussfolgerungen aus der Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich versuche mal eine Antwort und würde dann gerne noch Herrn Professor Wabitsch bitten, ebenfalls dazu auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann beginnen Sie, Herr Schmeil.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Also, das bin ich jetzt hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Entschuldigung. Ich sehe, Sie haben das Büro gewechselt. – Wir haben jetzt Herrn Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Die Antwort ist: Ja, in der Tat, wir haben hier unterschiedliche Gruppen an Patienten, die untersucht werden. Wir haben den primären Endpunkt, der auf die FAS-Population zurückgeht, in den Studien bis zur Studienwoche 52 untersucht, in beiden Zulassungsstudien. Wir haben für weitere kontinuierliche Endpunkte letzten Endes in Absprache mit der FDA Analysen bei Patienten berücksichtigt, die mindestens dieser 5-Prozent-Regel entsprechen. Wir haben dann natürlich – jetzt sind wir bei der Follow-up-Studie, bei der nachbeobachtenden Studie – die Situation, dass wir zunächst einmal in der Stellungnahme eine Analyse vorgelegt haben, die alle Patienten berücksichtigt, welche in der Nachbeobachtungsstudie berücksichtigt wurden, und dass wir einen ergänzenden Studienbericht, einen Studienbericht für die Nachbeobachtungsstudie unter Berücksichtigung aller Responder, in der Analyse vorgelegt haben. Diese Responder sind definiert als all jene Patienten, die zum Ende der Zulassungsstudien den primären Endpunkt erreicht hatten. Das

heißt, wir können zunächst einmal in Übereinstimmung mit dem Statistischen Analyseplan zum Ende der Zulassungsstudien nach 52 Wochen eine Datenerhebung vornehmen, und dann haben wir zusätzlich in der Nachbeobachtungsstudie den Studienreport für die Responder.

Hier stellt sich natürlich die Frage: Inwieweit ist das versorgungsrelevant, und inwieweit beeinflusst oder prägt es das Verschreibungsverhalten der behandelnden Ärzte? Nun bin ich kein Arzt; deswegen wäre ich dankbar, wenn Herr Wabitsch das aus seiner Praktikersicht noch ergänzen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, dann machen wir das doch. – Herr Professor Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Es ist eine wichtige Frage, die Frau Hager hier zu verschiedenen Aspekten gestellt hat. Zum einen muss man vorausschicken, dass wir jetzt über die Studiendaten und darüber berichtet haben, wie sie ausgewertet wurden und wie da vorgegangen wurde; das war das Protokoll. Die Patienten, die die Endpunkte nicht erreicht haben, muss man sich im Weiteren, was die wissenschaftliche Seite angeht, genauer anschauen. Wir haben dazu wenig Informationen.

Ich will Ihnen mal ein Beispiel nennen für alle, die unter 25 sind, also in dieser Phase, da das Körpergewicht physiologisch stark ansteigt, vor allem eben bei den Adipositas-Patienten: Wir haben Jugendliche mit Leptinrezeptordefekt. In der Regel haben sie im Alter zwischen 12 und 18, zwischen 12 und 20 Jahren eine Velocity, also eine Geschwindigkeit der Gewichtszunahme von 15 Kilo pro Jahr. Wenn Sie dann 5 Prozent Gewichts*abnahme* als Endpunkt definieren, dann kriegen Sie nur die, die sehr viel abnehmen und stark ansprechen. Diejenigen, die in dem betreffenden Jahr nur 8 Kilo zunehmen, fliegen raus, haben aber trotzdem ein Delta von 7 Kilo jetzt in diesem Beispiel.

Wir haben das in einer zweiten Analyse der Daten im „Journal of the Endocrine Society“ zu verdeutlichen versucht, wo wir die Einzelverläufe grafisch dargestellt haben, und zwar zuerst den Anstieg der Körpergewichte in den Jahren zuvor und anschließend den Abfall nach Beginn der Therapie; das war nicht das Gewicht, sondern der BMI oder der BMI-z-Score. Da sieht man, dass eigentlich alle angesprochen haben.

Das heißt, wir brauchen an dieser Stelle heute mehr Informationen über die Patienten, die diesen definierten Endpunkt „5 Prozent“ nicht erreichen, mehr Informationen, um zu schauen, ob sie von der Behandlung profitieren oder nicht. Man sollte bei einer so seltenen Erkrankung und bei einem so neuen Medikament natürlich immer Stufen drin haben, wo man dann auch sagt: Jetzt ist Stopp, die Therapie bringt nichts. – Das muss in Zukunft erfolgen. Wir brauchen mehr Informationen. An dem Beispiel, das ich genannt habe, wollte ich erläutern, dass die 5 Prozent Gewichts*abnahme* für die jungen Patienten ein aus klinischer Sicht absolut schlecht geeignetes Kriterium ist, weil sie in der Regel ja 15 Kilo im Jahr *zunehmen*.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Nachfrage oder okay?

Frau Hager: Ja, ich würde nachfragen wollen, ob ich das richtig verstanden habe: Unser Verständnis war auch, dass Sie durch dieses Vorgehen in der Studie eben diejenigen Patienten weiterhin beobachten, die sehr stark darauf ansprechen. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, würden aber in der klinischen Praxis auch andere Patienten – Ihr Beispiel waren solche, die nur 8 Kilo abgenommen haben – weiterhin mit Setmelanotid behandelt werden. Das heißt ja, dass wir hier durch die Studie nicht das gesamte Anwendungsgebiet abgedeckt haben. Können Sie einschätzen, welchen Anteil vom Anwendungsgebiet diejenigen Patienten ausmachen, die wir hier in der Studie haben?

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Das ist richtig, wie Sie es sagten, mit der kleinen Feinheit – das war jetzt ein Wording-Problem –, dass es nicht um diejenigen Patienten geht, die nur 8 Kilo *abgenommen* haben, sondern um jene, die nur 8 Kilo *zugenommen* haben – so war es –; nicht 15, sondern nur 8. Wenn wir Vordaten haben, können wir das sehr gut extrapolieren. Und wenn wir es in z-Score umrechnen, also in Anteile, in Standardabweichung, dann bekommen

wir ein altersunabhängiges Maß und können die Velocity, also das Delta über die Zeit, besser darstellen. Das ist mathematisch nicht einfach; aber darüber lässt es sich eben objektivieren.

Jetzt zu der Frage, was man klinisch mit den Patienten machen würde und wie viele das sind. Ich sagte Ihnen, wir haben sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt, die die Indikation erfüllen würden, und von diesen sechs weiß ich, dass von allen berichtet wird, dass sie dieses Setmelanotide maximal spüren, dass sie den Hunger in den Griff bekommen, und alle sechs Patienten konnten ihr Gewicht deutlich verändern, ihre Gewichtsdyamik deutlich verändern. Die Jüngeren haben dann auch die 5 Prozent erreicht. Bei den Jugendlichen waren es nicht alle; aber alle hatten eine signifikante Veränderung der Kurve der BMI-Entwicklung.

Ich kann jetzt nur von sechs Patienten berichten, weil es ganz wenige, extrem wenige sind. Ich glaube, wir brauchen Zeit, um mehr Infos zu bekommen, ob es da jetzt einen Einzelnen gibt, wo man es wirklich stoppen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, noch mal Nachfrage, oder?

Frau Hager: Ja, ich habe verstanden, dass es einfach aufgrund der geringen Anzahl der Patienten schwierig ist, das zu qualifizieren. – Ich hätte da noch eine andere Frage, aber Frau Rabe hatte sich auch schon länger gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann nehme ich jetzt Frau Rabe, und dann wären Sie wieder dran, Frau Hager. – Frau Rabe von der FB Med.

Frau Rabe: Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar möchte ich noch mal nachfragen, was denn die Rationale für den vorgelegten Datenschnitt der Nachbeobachtungsstudie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Sie meinen den Drei-Jahres-Schnitt, oder welchen Datenschnitt meinen Sie?

Frau Rabe: Genau, also sowohl den Drei-Jahres-Schnitt – es waren ja genau 36 Monate – als auch den Datenschnitt davor. Es gab ja zwei Datenschnitte.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ja, die Nachbeobachtungsstudie 022 ist ja eine auch jetzt noch laufende Studie. Hier hat man den Datenschnitt präspezifiziert; einer davon ist nach drei Jahren. Wir haben inzwischen auch Daten über einen Zeitraum von sieben Jahren von zwei Patienten, die ganz früh in die Behandlung gekommen sind, sodass praktisch Jahr für Jahr oder in bestimmten Abständen in Absprache mit den Zulassungsbehörden neue Datenschnitte veröffentlicht werden. Wir sind also bei dieser laufenden Studie noch nicht beim letzten Datenschnitt und beim vollständigen Datensatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und der Drei-Jahres-Datenschnitt war dann im Prinzip prädefiniert?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich müsste da nachschauen, aber ich glaube, der erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Rabe, okay, oder Nachfrage?

Frau Rabe: Das ist erst einmal okay, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir wieder Frau Hager.

Frau Hager: Herr Professor Wabitsch, meine Frage schließt ein bisschen an das an, was Sie gerade erläuterten. Sie sprachen ja von den Patienten im Anwendungsgebiet, die oft bis zu 15 Kilo pro Jahr zunehmen.

Es gibt hier in der Studie diese Withdrawal-Phase, bei der die Studienteilnehmenden neben einer vierwöchigen Behandlung mit Setmelanotid auch eine vierwöchige Behandlung mit Placebo hatten und als Morbiditätspunkte die Veränderung des Körpergewichts und dann

die Veränderung des Körpergewichts während der Behandlung mit Placebo erhoben wurden. In der Studie 012 wurde ein Mittelwert von 6,2 Kilo erhoben; die Veränderung des Körpergewichts war bei Placebogabe eine Zunahme von 6,2 Kilo. Das erscheint als sehr viel innerhalb von vier Wochen, wenn man berücksichtigt, was wir vorher recherchiert hatten, nämlich dass im Anwendungsgebiet im Schnitt 7 bis 10 Kilo zugenommen wird; Sie sprachen von 15 Kilo. Auch bei 15 Kilo sind 6,2 Kilo in vier Wochen noch sehr viel. Also, wie erklären Sie sich diesen hohen Wert, und was sagt dieser Wert aus? Das wären unsere Fragen an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Die Kilogrammangaben hingen sehr stark vom Alter ab; wir haben einfach ganz wenige Patienten. Aber jetzt zu dieser Gewichtszunahme, die innerhalb kurzer Zeit erfolgte, nachdem letztendlich das wirksame Molekül nicht mehr im Körper war: Das ist ja ganz typisch für Einflussnahme auf dieses homöostatische System im Hypothalamus. Das geschieht sowohl zu Beginn der Therapie – wenn Sie intervenieren, haben Sie zunächst einen starken Effekt, der dann langsam abflacht – als auch dann, wenn Sie das Medikament wieder herausnehmen und daraufhin einen schnellen Rebound haben.

Das heißt, das ursprüngliche Gewicht wird nach der Set-Point-Theorie relativ zügig wieder eingestellt. Das heißt, der Körper versucht, wenn der Defekt nicht behandelt ist, wenn der Hormonmangel fortbesteht, schnellstmöglich das alte Gewicht wieder einzustellen. Das heißt, die Dynamik, die Sie hier beschreiben – auch mit diesen Zahlen, 6 kg –, ist das, was wir aus Tierexperimenten kennen – so läuft das ab – und was wir jetzt beim Menschen in diesen wenigen Fällen auch reproduzieren. Das heißt, es zeigt uns einfach, dass dieses System wirklich vorhanden ist, auch beim Menschen, und dass es so stark reagiert, wenn man die kausale Schiene zu manipulieren versucht.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Herr Professor Hecken, darf ich noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Zunächst einmal ist es für mich als Neurophysiologen so, dass man es hier letztendlich mit einem im zentralen Nervensystem angesiedelten Wirkmechanismus, aber auch einem Krankheitsgeschehen zu tun hat, das zentral über Regelkreise, Rezeptoren und Botenstoffe funktioniert.

Letztendlich wurde aber unabhängig von den Gewichtszunahmen diese placebokontrollierte Phase auch deshalb eingefügt, um praktisch auf qualitativer Ebene die Umkehrbarkeit des Effektes zu bestätigen, damit man nicht nach dem Motto urteilt: Ja, die Patienten bekommen jetzt viel Aufmerksamkeit oder eben Begleiteffekte, die natürlich einen Beitrag zum Krankheitsgeschehen leisten können. Vielmehr möchte man sehen – deswegen doppelblind –, inwieweit und wie schnell der Effekt umkehrbar ist und inwiefern es dann, wenn man mit der Behandlung wieder beginnt, mit dem Gewicht wieder weiter nach unten geht. Insoweit haben wir hier also eine Studie, die sowohl quantitativ Daten zum Gewicht oder zum Body-Mass-Index liefert als auch zeigt: Das Ganze ist umkehrbar.

Dies halte ich eigentlich für eine sehr ideale und optimale Ausnutzung einer klinischen Studie in einer sehr seltenen Erkrankung mit einer sehr delikaten Patientenpopulation, nämlich Kindern, die eine hohe Krankheitslast erleiden, die ich natürlich nicht in komplexere Studien mit zwei Armen etc. hineinführen kann. Somit bietet die Studie beides: quantitative Aussagen und qualitative Aussagen zur Umkehrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, sind Sie damit zufrieden? Ich wäre es nicht.

Frau Hager: Ich fasse das zusammen, was ich verstanden habe. Dann könnten Sie möglicherweise doch noch mal ergänzen. Das, wie es im Dossier dargestellt wurde oder wie ich es verstanden habe, nämlich dass es eine Art Placebovergleich suggerieren soll, ist es nicht; so habe ich es verstanden. Es zeigt, dass der Effekt umkehrbar ist. Gut, das heißt, wenn man das aktive Agens herausnimmt, dann wird es auch sichtbar; aber die Gewichtsabnahme ist,

wie Herr Professor Wabitsch gesagt hat, zu Beginn eben sehr stark und ist nicht das, was man sehen würde, wenn ein Patient Setmelanotid noch gar nicht erhalten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau.

Frau Hager: Es ist also kein wirklicher Placebovergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, es ist nicht der klassische Placebovergleich, wie wir ihn kennen. – Okay, das war's. – Dann habe ich jetzt Frau Behring von der Geschäftsstelle.

Frau Dr. Behring: Ich würde ganz gerne noch einmal auf die Frage von Frau Teupen von ganz am Anfang zurückkommen. Sie hatten am Anfang gesagt oder wir hatten festgestellt, dass die Lebensqualitätsdaten nicht von vielen Personen erhoben worden sind. Nun waren in der Studie auch nicht so wahnsinnig viele Patienten. Aber Herr Wabitsch sagte, von seinen sechs Patienten weiß er von jedem, wie das Lebensgefühl oder die Lebensqualität ist. Was war denn die Schwierigkeit, warum konnte man denn bei den wenigen Patienten nicht die Lebensqualitätsfragebögen wirklich von allen erheben? Das ist für mich ein bisschen unklar. Welche Schwierigkeiten gab es denn da?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Sie meinen Schwierigkeiten technischer Art in der Studiendurchführung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es acht Patienten sind und Herr Wabitsch sie alle acht kennt, es denen propper geht und sie sagen: „Ja, wunderbar“, es keine Leute in der fünften Therapielinie bei irgendeiner onkologischen Erkrankung sind, dann stellt sich doch die Frage: Wieso schafft man es nicht, diese Patienten zu animieren, die Lebensqualitätsfragebögen so auszufüllen, dass man dann am Ende wenigstens 70 Prozent Rücklaufquote hat? Das ist einfach der Punkt.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Herr Caesar, da müssten Sie vielleicht allen Beteiligten zeigen, wer oder wo die nicht erhoben wurden. Das war eine internationale Studie, und wir waren nur *ein* Studienzentrum. Und ich glaube, unsere Daten hier in Ulm sind qualitativ hochwertig. Es waren aber andere Zentren dabei. Ich glaube, da müssten wir jetzt einfach Ross und Reiter nennen, damit verstanden wird, warum wir hier einen Mangel haben.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich weiß aus vielen klinischen Studien unter Einbeziehung von Lebensqualitätsuntersuchungen – da erzähle ich Ihnen nichts Neues –, dass es immer wieder ein Thema ist, eine ordentliche Rücklaufquote bei den Lebensqualitätsfragebögen zu haben. Ich kann jetzt den Studienberichten ad hoc nicht entnehmen, so wie Herr Wabitsch das gerade gesagt hat, wer da Ross und Reiter ist. Da müssten wir nachgucken, ob es im Einzelfall einzelne Zentren gibt, die da null haben oder die da wenig haben, während andere gute Qualität liefern. Da müssten wir dann wirklich patientenindividuell, zentrenindividuell gucken, wer da wie performt hat, und letztendlich auch gucken, wie das Studiengeschehen und die Struktur der Datenerhebung im jeweiligen Zentrum war, um das zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das brauchen Sie nicht zu machen. Das, was Frau Dr. Behring jetzt eben angesprochen hat, ist nur eigentlich eine vertane Chance, weil es doch relativ simpel wäre, und wenn man da belastbare Daten hätte, dann hätte man mehr Evidenz; das ist einfach der Punkt. Es nützt ja nichts. Faktum ist, die Rücklaufquoten waren so, dass eben hier die Daten zur Lebensqualität nur schwerlich belastbar sind. Und daran ändert auch nichts, wenn wir jetzt wissen, dass es irgendwo im Norden von England vielleicht ein Studienzentrum gegeben hat, wo man jetzt über den Tod der Queen getrauert oder ihre Beisetzung vorbereitet hat und deshalb die Bögen nicht ausgefüllt hat. Das ist vergossene Milch. Okay. – Jetzt habe ich noch mal Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank an Frau Behring, dass sie die Frage, die ich gestellt hatte und die noch nicht richtig beantwortet war, wiederholt hat. Wir finden es an dieser Stelle sehr schade, aber auch komisch, dass man die Leute nicht motiviert hat, einfach die Fragebögen auszufüllen.

Aber nichtsdestotrotz haben wir noch eine Frage zu den Antikörpern. Das ist ja auch in der Fachinformation ein relativ breites Thema. Können Sie als pharmazeutischer Unternehmer noch etwas dazu sagen, wie sich da die Datenlage darstellt? Könnten da die Antikörper gegen Setmelanotide ein Problem werden? Das wäre uns noch wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Ist das wieder Professor Wabitsch, oder kann das ein anderer beantworten?

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Ich kenne die Daten dazu nicht, weil sie in dem Board nicht ausgetauscht wurden. Da müsste tatsächlich vom pharmazeutischen Unternehmer berichtet werden.

Ich denke, Sie alle in der Runde wissen aber, dass bei subkutanen Applikationen von derartigen Molekülen der Körper immer Antikörper bildet. In der Regel erreicht man zwischen 4 und 8 Wochen ein Maximum an ADA, also Antidrug Antibodies. Das ist das, was wir von anderen Medikamenten kennen: Wachstumshormon, Insulin, andere bekannte Treatments. In der Regel ist es eine reine Messung von Antikörpern, ohne dass sie neutralisierende Wirkung hätten. Aber hierzu, was Setmelanotide und die Messwerte dazu anbelangt, müsste jetzt von der Firma Rhythm berichtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das übernehmen? – Bitte, Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich kann der Fachinformation selbst zu den Antikörpern keine besonderen Hinweise entnehmen. Diese Frage muss ich in der Tat mitnehmen und nachschauen, was der Stand der Erkenntnisse zu diesem Thema ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, haben Sie da etwas ganz Spezielles, oder sollen wir es zurückstellen?

Frau Teupen: Das können Sie gerne noch mal liefern. Da geht es darum: 68 Prozent haben einen Antikörpertest, der Bestätigungstest ist unschlüssig. Ich wollte aber fragen, ob das für die Behandlung relevant ist. Wenn Sie etwas nachliefern könnten, wäre es vielleicht gut. Ich kann nicht einschätzen, wie wichtig das ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich die Frau Hager.

Frau Hager: Drei Fragen habe ich noch. Erste Frage: Beim Vergleich der Studien 012 und 015, also der beiden zulassungsbegründenden Studien, fällt auf, dass in der Studie 012 keine Person ein schweres UE berichtet oder für keine Person ein UE berichtet wurde, wohingegen in der Studie 015 gut die Hälfte der Personen ein schweres UE erlitten. Uns würde interessieren, wie Sie sich diese Auffälligkeit erklären. – Ich würde die Fragen getrennt stellen, weil sie nichts miteinander zu tun haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer macht das?

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich könnte mir nur vorstellen, dass dieser Unterschied in der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse möglicherweise mit den unterschiedlich betroffenen Genen und damit einhergehend mit unterschiedlichen Mutationen auf diesen entsprechenden Genen in Verbindung steht. Eine andere Erklärung habe ich für diese spezielle Frage nicht. Ob sie dann zutrifft, kann ich nicht mit Sicherheit sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Ich habe ja gedacht, dass Professor Wabitsch vielleicht auch etwas sagt. An Ihrer Gesichtsmimik sah man, dass Sie auch darüber nachdachten.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Ja, ich habe versucht, eine Antwort auf Ihre Frage zu formulieren. Aber bei der geringen Zahl an Patienten weiß ich nicht, ob das wirklich ein echter Befund ist. Es ist vorhanden, da gebe ich Ihnen recht. Ich würde das nicht so sehen wie Herr Caesar, weil ich denke, das Hormon oder das Setmelanotid wirkt an seinem Rezeptor, und diese Wirkung ist die gleiche, egal ob ich einen POMC-Defekt oder einen Leptinrezeptordefekt

habe, und ich würde auch dieselbe unerwünschte Wirkung erwarten. Ich habe keine Erklärung für diesen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Ich habe noch eine andere Frage zum Sicherheitsprofil von Setmelanotide. Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der Erfahrung, die man mit anderen zentral wirksamen Adipositas-Medikamenten hat, Vorsicht geboten ist. Welche Erfahrung haben Sie mit anderen zentral wirksamen Adipositas-Medikamenten – das geht jetzt sicherlich an Herrn Professor Wabitsch –, und wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil von Setmelanotid ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm): Die Vorläuferpräparate, also andere Liganden für den MC4-Rezeptor-Pathway, hatten immer als Hauptnebenwirkung eine deutliche Blutdruckerhöhung und eine Veränderung der kardiovaskulären Funktion; deswegen wurden die Studien relativ schnell nach der Phase-II-Studie beendet.

Hier bei Setmelanotide haben wir keine wesentliche Blutdrucksteigerung, keine Veränderung im Bereich des sympathischen Nervensystems, und all die Nebenwirkungen, die man von den Vorläufermolekülen hier kennt – ich denke an andere, unspezifischer wirkende Adipositas-Medikamente der Vergangenheit, die alle nicht mehr auf dem Markt sind und aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden –, sind jetzt hier im Sicherheitsprofil überprüft worden. Bisher sind derartige Veränderungen nicht gefunden, nicht gesehen worden.

Das ist letztendlich ein Zufall, das ist ein Ausprobieren. Die Besonderheit ist hier sicherlich, dass auch das Setmelanotide eben nur am MC4-Rezeptor wirksam wird und nicht wie andere systemisch im Gehirn wirkt, so Dopamin, Reuptake-Hemmer oder dergleichen, die so sehr viele Pathways beeinflussen, die früheren Adipositas-Medikamente, die es heute alle nicht mehr gibt. Da sehe ich durchaus einen Unterschied: Wir haben hier eine sehr klar definierte Wirkung über einen Rezeptor, und dieses Molekül scheint die Nebenwirkungen nicht in Erscheinung treten zu lassen.

Das Sicherheitsprofil ist also, was die bei mir gemachten Erfahrungen über jetzt vier Jahre anbelangt, insoweit gut. Im Vordergrund steht diese Hautveränderung, also diese Pigmentveränderung der Haut, die je nach Hauttyp mal nur ganz sanft ausgeprägt ist, mal ganz stark. Und auch hier hätte ich jetzt keine Sorge, dass das eine Malignität hervorrufen würde – dafür gibt es keine Rationale –; aber das ist für die Betroffenen mitunter die wesentliche Nebenwirkung. Wir haben einen Patienten, der jetzt im Winter, im Dezember wieder kommt und aussieht, als wenn er von der Südsee kommt, so dunkel ist er; aber das macht ihm nichts aus. Aber diese Hautkoloritveränderung sehe ich für die Betroffenen im Vordergrund stehen. – Aber jetzt bin ich schon vom Thema abgekommen; entschuldigen Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Eine letzte kurze Frage zur Methodik habe ich noch an den pU. Mit Ihren Auswertungen haben Sie jeweils das 90-Prozent-Konfidenzintervall vorgelegt. Das ist eher ungewöhnlich; gebräuchlich ist das 95-Prozent-Konfidenzintervall. Uns würde interessieren, was die Rationale hierfür ist, und uns würde auch interessieren, zu welchem Zeitpunkt in der Studienplanung oder der Studiendurchführung dieses Vorgehen festgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme an, Herr Caesar, Sie sind das wieder.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Ich kann Ihnen nicht sagen, zu welchem Zeitpunkt entschieden wurde – in der Studienplanung oder in der Vorbereitung der Analyse –, das 90-Prozent-Konfidenzintervall zu wählen. Ich weiß, dass das mit den Zulassungsbehörden, mit der FDA, diskutiert wurde. Die FDA hat das auch entsprechend angemerkt. In der Nutzenbewertung und in der Ergebnisdarstellung haben sie wieder diese 70-Prozent-Regel angewandt und nur die Analysen in der Nutzenbewertung berücksichtigt, wo praktisch die 70 Prozent der

präsenten Ergebnisse vorliegen. Ich kann Ihnen aus den Unterlagen jedoch nicht exakt sagen, zu welchem Zeitpunkt das festgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Könnten Sie das möglicherweise nachreichen? Für uns wäre schon interessant, ob das 90-Prozent-Konfidenzintervall präspezifiziert war.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Das werde ich machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. – Dann FB Med.

Herr Kulig: Ich habe noch eine kurze Frage zu dem Hunger-Fragebogen, den wir vorhin schon besprochen haben. Sie haben in Ihrer Auswertung eine Responderanalyse gemacht, die nicht so ganz dem Vorgehen entspricht, wie wir dies beim G-BA durchführen. Sie haben 25 Prozent vom Ausgangs-, also vom Baseline-Wert gewählt. Wir haben auch eben hier in der Anhörung davon gesprochen, dass es kein wirklicher Placebo-/Setmelanotide-Vergleich ist. Trotzdem die Frage, weil jetzt in Modul und Dossier nichts angegeben war: Was war die Rationale für diese 25-Prozent-Schwelle bei der Beantwortung des Fragebogens?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm): Letztendlich – ich beziehe mich jetzt auf das, womit wir in der Diskussion begonnen haben, auch auf die Aussagen von Herrn Wabitsch – stehen wir, was die Untersuchung von Hunger als Endpunkt angeht, praktisch in dieser Patientenpopulation in einer sehr neuen Situation. Das ist praktisch Neuland. Diese 25 Prozent als Cut-off war in Absprache mit Zulassungsbehörden und mit medizinischen Experten in den USA als der entsprechende Cut-off gewählt worden. Es gibt in der Literatur für diese Patienten absolut nichts, worauf wir uns beziehen können, sodass sich praktisch diese 25 Prozent aus Abschätzungen – was ist plausibel, was ist machbar? – mit Wissenschaftlern und mit Zulassungsbehörden ergeben. Ich könnte mir vorstellen, dass man das in Zukunft eventuell verfeinern würde. Aber da sind wir im Moment noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet, Herr Kulig?

Herr Kulig: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr und gebe dem pU noch einmal kurz die Möglichkeit, sofern gewünscht, die letzte Stunde zusammenzufassen. – Machen Sie das wieder, Herr Schmeil?

Herr Schmeil (Rhythm): Das kann ich gerne machen. Diesmal ist es auch der richtige Name.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, ich merke das. Wenn ich das einmal gesehen habe, habe ich das gelernt. Das ist überhaupt kein Problem. Jetzt stehen Sie aber. Könnten Sie freundlicherweise Platz nehmen und uns durch Ihr Schlusswort erfreuen?

Herr Schmeil (Rhythm): Ich möchte nochmals herzlich Dankeschön sagen für die interessante Unterhaltung und für die konstruktive Diskussion, die wir hatten.

Wir möchten noch einmal zum Ausdruck bringen, dass diese POMC/LEPR-Mangel-Adipositas eine sehr seltene und genetisch bedingte Erkrankung aufgrund des erwähnten Melanocortin-Rezeptor-Stoffwechsels im Hypothalamus ist, verbunden mit Hypophagie und Adipositas als wesentlichen Krankheitsausprägungen, die nicht zu verwechseln sind mit der Volkskrankheit Adipositas, die in die Kategorie Lifestyle eingestuft wurde oder ist.

Außerdem ist meines Erachtens durch die Diskussion klar geworden, dass es sich hier beim POMC- und Leptinrezeptormangel und der damit assoziierten Adipositas um eine schwerwiegende und dauerhafte Erkrankung handelt, die bereits bei Neugeborenen auftritt, was dazu führen kann, dass selbst Kinder im Alter von einem Jahr schon einen sehr hohen Body-Mass-Index von 25, teilweise sogar 40 haben können, also oberhalb der 99. Perzentile liegen.

Durch die eingereichten Daten wird klar, dass es sich bei Setmelanotide nach unserer Auffassung um einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt handelt, der erstmals eine kausale Behandlung der Patienten mit dieser POMC/LEPR-Mangel-Adipositas erlaubt, und dass Langzeitdaten mit Setmelanotide über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren bestätigen, dass bei denjenigen Patienten, die auf solch eine Behandlung ansprechen, der Behandlungseffekt in punkto Wirksamkeit und Sicherheit langfristig erhalten bleibt.

Die von Rhythm vorgelegte Evidenz – das ist ja diskutiert worden – aus den Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie entspricht nach unserer Auffassung der besten verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Tatsache, dass die Hälfte der Patienten Kinder und Jugendliche waren, weswegen nach unserer Auffassung eine höhere Evidenzstufe hier nicht erreichbar war. Schlussendlich sind wir der Auffassung, dass das gewählte Studiendesign und die vorgelegten Ergebnisse einen evidenzbasierten und höheren Zusatznutzen durchaus unterstützen. – Damit danken wir Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einschätzung Ihrerseits, herzlichen Dank an diejenigen, die Fragen gestellt haben, und noch mehr Dank an diejenigen, die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, natürlich diskutieren.

Ich schließe diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr