

Beschluss

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

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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:¹

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.

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

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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.
<p>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</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	13 (100) ^g	37,80 kg/m ² (7,67)	
Baseline				
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 LebensqualitätEs 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) ^r		
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</p>				

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

- 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