



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 2. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme: Rhythm Pharmaceuticals Inc	41
5.2	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	82
5.3	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	88
5.4	Stellungnahme: Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen	94

5.5	Stellungnahme: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie	99
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	117

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 16. Februar 2023 besteht jedoch für Setmelanotid eine Ausnahme vom Verordnungsausschluss im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren (Inkrafttreten am 20. April 2023).

Der Wirkstoff Setmelanotid (Imcivree) wurde am 1. Juni 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 2. September 2022 hat Setmelanotid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) fristgerecht am 15. Mai 2023, ein Dossier zum Wirkstoff Setmelanotid mit dem neuen Anwendungsgebiet „Adipositas und Kontrolle von Hunger im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren“ eingereicht.

Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Kontrolle von Hunger im Zusammenhang mit dem Bardet-Biedl-Syndrom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Juli 2021 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 15. August 2023 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 (IQWiG G23-12) und der im schriftlichen

und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

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 Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Imcivree wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

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 genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie RM-493-023 vor.

Bei der Studie RM-493-023 handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie mit einer 14-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Behandlungsphase, gefolgt von einer offenen Behandlungsphase von 52 Wochen, in die auch Personen übergangen die in der kontrollierten Phase in den Placeboarm randomisiert wurden. Eingeschlossen wurden Personen ab 6 Jahren mit BBS oder mit Alström-Syndrom Adipositas. Patientinnen und Patienten mit Alström-Syndrom sind nicht von der Zulassung umfasst. Für die Nutzenbewertung relevant ist nur die Studienpopulation mit BBS.

Insgesamt wurden 44 Personen mit BBS in die Studie eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Setmelanotid (N = 22) oder der Placebogruppe (N = 22) zugeordnet wurden. Während der Studie wurde Setmelanotid in fachinformationskonformer Dosierung eingesetzt. 32 der insgesamt 44 Studienteilnehmenden wurden in die pivotale Kohorte und 12 Personen in die supplementäre Kohorte eingeschlossen. Die pivotale Kohorte wurde

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

präspezifiziert zur Durchführung der primären Analyse, zu welcher Ergebnisse im Rahmen der Zulassung eingereicht wurden. Die supplementäre Kohorte diente der zusätzlichen Evidenzgewinnung nach Rekrutierungsabschluss der pivotalen Kohorte.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ zu Studienwoche 52. Als weitere Endpunkte wurden u. a. die Änderung des Körpergewichts, die Änderung des Body-Mass-Index (BMI) und des altersadjustierten BMI-z-Scores, die Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Am Ende der placebokontrollierten Behandlungsphase wurden nur ausgewählte Endpunkte erfasst. Es liegen für Studienwoche 14 Auswertungen zu Veränderungen des Körpergewichts, des BMI sowie des BMI-z-Scores und zur Sicherheit vor.

Patientenberichtete Endpunkte wurden abhängig von einer vorhandenen kognitiven Einschränkung mittels unterschiedlicher Messinstrumente erhoben. Die Definition von Personen mit kognitiver Einschränkung bleibt jedoch unklar.

Auswertungen waren in der placebokontrollierten Phase zu Studienwoche 14 und in der einarmigen Phase zu Behandlungswoche 52 geplant. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Unterlagen zeigen unter anderem, dass bei insgesamt 11 der 32 Studienteilnehmenden der pivotalen Kohorte die auswertungsrelevante Behandlungs- oder Beobachtungsdauer der einarmigen 52-wöchigen Studienphase nicht erreicht wurde. Bei 8 dieser Personen betrug die Unterschreitung für mindestens einen der geplanten Zeitwerte mindestens 2 Wochen. Hinsichtlich der Erfassung von Nebenwirkungen, ist die Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation der Personen mit BBS in den eingereichten Studienunterlagen nicht identifizierbar. Die Behandlungsdauer betrug im Median 53 Wochen.

Das BBS zeigt ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild. Es liegen neben der Adipositas weitere das Körpergewicht modifizierende Krankheitsmanifestationen vor. Die multigenetische Erkrankung führt zu einer Vielzahl weiterer Symptome wie Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus, Depressionen oder geistigen Einschränkungen, welche alle das Körpergewicht beeinflussen könnten.

Für die Ergebnisse der einarmigen Studienphase bestehen somit erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der durchgeführten Auswertungen. Insbesondere lassen sich Unklarheiten hinsichtlich des einarmigen Designs und in Bezug auf Imputationsverfahren zum Ersetzen fehlender Werte feststellen.

Darüber hinaus liegen nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Altersgruppen Studienergebnisse vor. Beispielsweise beziehen sich die dargestellten Ergebnisse zum Körpergewicht ausschließlich auf Personen ab 12 Jahren ($n = 36$). Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren ($n = 8$) sind hingegen nur eingeschränkt vorhanden. Überdies liegen keine Ergebnisse für Personen mit BBS vor, die älter als 46 Jahre sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der placebokontrollierten Studienphase zu Studienwoche 14 berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studienphase werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Die Anzahl an Todesfällen wurde in der Studie RM-493-023 im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben. Es traten in der gesamten Studienpopulation keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Sowohl während der placebokontrollierten als auch während der einarmigen Behandlungsphase wurden Körpergewicht und Körpergröße im Rahmen standardisierter Messungen jeweils in dreifacher Wiederholung zu jeder Visite erhoben.

Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein frühmanifestes, zentrales Merkmal des BBS 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.

Dessen unbenommen wäre die Erhebung von weiteren Morbiditätseindpunkten wünschenswert gewesen, die die Auswirkungen der Adipositas auf die Patientinnen und Patienten zeigen können (wie z. B. Schmerz, Körperliche Belastbarkeit, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten).

Zum Ende der kontrollierten Studienphase zu Woche 14 konnten statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo gezeigt werden.

Generell bleibt jedoch die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Körpergewichts in Anbetracht des hohen Ausgangsgewichts zu Studienbeginn fraglich.

Hunger

Der Endpunkt „Hunger“ wurde täglich, abhängig von einer vorhandenen kognitiven Einschränkung anhand der Fragebögen „Daily Hunger Questionnaires“ mittels Selbsterhebung bzw. „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“ per Fremderhebung durch Betreuungspersonen, erhoben.

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 des BBS 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. Dies schränkt die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Fragebögen ein. Zudem bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt.

Für die placebokontrollierte Studienphase liegen nur Ergebnisse des „Daily Hunger Questionnaires“ vor. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote (< 70 %) aller patientenberichteten Endpunkte und Unklarheiten bezüglich der verwendeten statistischen Methoden können die vorgelegten Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Hüftumfang und Lipidprofil

Die Endpunkte „Hüftumfang“ und „Lipidprofil“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Nachweise der Eignung als Surrogat-Endpunkte für patientenrelevante Endpunkte wurden nicht vorgelegt.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L)

Der EQ-5D-5L ist ein Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und wird in der Regel für die Herleitung von präferenzbasierten Nutzwerten im Rahmen von gesundheitsökonomischen Bewertungen verwendet.

Nur der mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L erhobene allgemeine Gesundheitszustand kann in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt berücksichtigt werden. Mit der VAS schätzen die Studienteilnehmenden bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurden nur zu Studienwoche 52 vorgelegt.

Reduktion des Körpergewichts um mindestens 10 % zu Woche 52

Der primäre Endpunkt der Studie RM-493-023 *Anzahl Personen mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ bei Personen älter als 12 Jahre* wurde ausschließlich zum Ende der einarmigen Studienphase erhoben. Der Endpunkt wird aufgrund der dargelegten Unsicherheiten zu Studiendesign und Auswertungsmethodik der einarmigen Studienphase nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Setmelanotid berücksichtigt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei Personen mit BBS mit Hilfe der (patientenberichteten) Fragebögen Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite und Pediatric Quality of Life (PedsQL) erfasst.

Für die placebokontrollierte Behandlungsphase wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität berichtet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst.

Da keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die UE-Erfassung eingingen.

In der Kategorie Nebenwirkungen traten bis Woche 14 drei schwerwiegende UE und keine UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auf.

Es wurden keine Effektschätzer vorgelegt. Daher ist im vorliegenden Fall keine abschließende Betrachtung der Nebenwirkungen möglich.

Gesamtbewertung

Für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und der Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem BBS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der 14-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie RM-493-023 vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten während der 14-wöchigen placebokontrollierten Studienphase keine Todesfälle auf. Für die Kategorie Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich zum Ende der randomisierten Studienphase zu Woche 14 statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für die placebokontrollierte Studienphase keine Ergebnisse vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen traten bis Woche 14 drei schwerwiegende UE und keine UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auf. Effektschätzer zu den Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt. Daher ist im vorliegenden Fall keine abschließende Betrachtung der Nebenwirkungen möglich.

Unbenommen der Frage, ob die vergleichende Studiendauer ausreichend für das BBS ist, bleibt die klinische Relevanz der unter Setmelanotid beobachteten Senkung des BMI unklar. Der zu Studienbeginn massiv erhöhte BMI bleibt auch nach Studienwoche 14 auf einem hohen Niveau.

Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem BBS ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 14-wöchigen randomisierten und placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie RM-493-023.

Das Verzerrungspotential der placebokontrollierten Behandlungsphase wird auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Unsicherheiten der randomisierten Behandlungsphase entstehen vor allem durch für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende vergleichende Studiendauer.

Des Weiteren führen auch die geringe Fallzahl und die fragliche Wahl der Auswertungsmethodik dazu, dass keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens von Setmelanotid vorgenommen werden kann.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Setmelanotid.

Imcivree wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Imcivree wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie RM-493-023 vor. In der 14-wöchigen randomisierten Studienphase wurde Setmelanotid gegenüber Placebo verglichen. Darüber hinaus werden Ergebnisse der einarmigen Studienphase bis Behandlungswoche 52 vorgelegt. Die einarmige Studienphase wird aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der Auswertungsmethodik nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten während der 14-wöchigen placebokontrollierten Studienphase keine Todesfälle auf. Es lassen sich für die Kategorie Mortalität keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich zum Ende der randomisierten Studienphase zu Woche 14 statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo.

In der Kategorie Nebenwirkungen traten bis Woche 14 drei schwerwiegende UE und keine UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auf. Effektschätzer zu den Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt. Daher ist im vorliegenden Fall keine abschließende Betrachtung der Nebenwirkungen möglich.

Unbenommen der Frage, ob die vergleichende Studiendauer ausreichend für das BBS ist, bleibt die klinische Relevanz der unter Setmelanotid beobachteten Senkung des BMI unklar. Der zu Studienbeginn massiv erhöhte BMI bleibt auch nach Studienwoche 14 auf einem hohen Niveau.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da Unsicherheiten vor allem hinsichtlich der für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertenden vergleichenden Studiendauer, einer geringen Fallzahl und der fraglichen Wahl der Auswertungsmethodik bestehen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Setmelanotid festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G23-12) zugrunde gelegt.

Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers zur Untergrenze der Personen mit BBS liegen 3 Publikationen zugrunde, die sich auf teils über 50 Jahre alte Studien beziehen. Da verschiedene Genotypen des BBS zu dieser Zeit vermutlich noch nicht bekannt waren, ist die angegebene Untergrenze potentiell unterschätzt. Den Schätzungen zur Obergrenze legt der pharmazeutische Unternehmer Informationen aus Orphanet zugrunde. Da zu diesen Informationen keine Quellen genannt werden, ist auch die Obergrenze der Prävalenzspanne mit Unsicherheiten behaftet.

Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der BBS-Patientinnen und -Patienten mit Adipositas bzw. unkontrolliertem Hungergefühl. Die der genannten Publikation zugrundeliegenden Erhebungen sind ebenfalls mehrere Jahrzehnte alt, weshalb eine Übertragbarkeit auf die heutige Zielpopulation fraglich ist. Zudem ist unklar, inwieweit die Angaben der Publikation auch Patientinnen und Patienten umfassen, die nicht adipös sind, aber ein unkontrolliertes Hungergefühl zeigen. Aus den genannten Gründen wird anstelle eines Einzelwertes mit einer Spanne für den Anteil adipöser Patientinnen und Patienten kalkuliert.

Daraus ergeben sich insgesamt geringfügige Abweichungen von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung.

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: 22. Mai 2023):

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. Oktober 2023).

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 15 Jahren beträgt 1 mg, ab Woche 2 kann diese auf 2 mg erhöht werden. Laut Fachinformation kann bei Patientinnen und Patienten in diesem Alter eine weitere Erhöhung der Dosis auf 3 mg erfolgen. Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren beginnen mit einer täglichen Anfangsdosis von 2 mg, die ab Woche 3 auf 3 mg täglich erhöht werden kann.

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	365,0	1	365,0

Verbrauch:

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 15 Jahren					
Setmelanotid	1 mg - 3 mg	1 mg - 3 mg	1 x 1 mg - 3 x 1 mg	365,0	365,0 x 1 mg - 1095,0 x 1 mg
Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren					
Setmelanotid	2 mg - 3 mg	2 mg - 3 mg	2 x 1 mg - 3 x 1 mg	365,0	730,0 x 1 mg - 1095,0 x 1 mg

Kosten:

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Setmelanotid 10 mg/ml	100 ED à 1 mg	33 717,17 €	2,00 €	3 300,00 €	30 415,17 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023

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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Setmelanotid (Imcivree); Imcivree 10 mg/ml Injektionslösung; Stand: 18. März 2023

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 15. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Setmelanotid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. August 2023 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 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 13. Oktober 2023 vorgelegt.

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 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Oktober 2023 17. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. November 2023

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 (neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 6 Jahre)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 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. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Setmelanotid gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2022 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Setmelanotid

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

BAZ AT 30.11.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Imcivree wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

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 genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom 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.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Setmelanotid:

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie RM-493-023: multizentrische Phase-III-Studie – 14-wöchige randomisierte placebokontrollierte Behandlungsphase.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. Oktober 2023, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Setmelanotid N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a	Setmelanotid vs. Placebo Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Änderung des Körpergewichts			
<i>Körpergewicht zu Baseline in kg (PCPB)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	120,59 (29,91) 120,48 (61,1; 173,8)	114,91 (26,77) 115,1 (70,7; 166)	
<i>Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	116,03 (28,7) 118,43 (67; 172)	114,70 (26,89) 113,87 (68; 167,3)	
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,55 (5,09) -3,53 (-7,09; -2,02)	-0,21 (2,63) 0 (-7,5; 4,3)	-4,34 [-7,08; -1,59]; p = 0,0014 ^b
<i>Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in %</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-3,66 (4,17) -2,94 (-13,2; 5,4)	-0,23 (2,14) 0,01 (-1,30; 0,83)	-3,43 [-5,67; -1,19]; p = 0,0019 ^b
Änderung des BMI			
<i>BMI zu Baseline (PCPB) in kg/m²</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	41,35 (10,02) 41,30 (24,4; 61,3)	41,63 (10,06) 41,30 (24,6; 66,1)	
<i>BMI zu Studienwoche 14 (PCPB) in kg/m²</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	
<i>Änderung BMI zu Studienwoche 14 in kg/m²</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-1,85 (1,56) -1,52 (-6,3; 0,7)	-0,08 (1) -0,02 (-2,8; 1,4)	-1,77 [-2,57; -0,97]; p < 0,0001 ^c
<i>Änderung Setmelanotid vs. Placebo in %</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,64 (4,07) -3,13 (-13,2; 2,8)	-0,13 (2,3) -0,04 (-4,9; 3,2)	-4,51 [-6,52; -2,50]; p < 0,0001 ^c

Endpunkt	Setmelanotid N = 12	Placebo N = 10	Setmelanotid vs. Placebo Differenz [95%-KI]; p-Wert
Änderung des BMI-z bei Personen unter 18 Jahren			
<i>BMI-z zu Baseline (PCPB) in kg/m²</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	4,01 (1,417) 3,97 (1,8; 7,1)	4,24 (2,02) 3,5 (2,4; 9,0)	
<i>Änderung BMI-z zu Studienwoche 14 in kg/m²</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-0,39 (0,238) -0,36 (-0,8; 0,1)	-0,07 (0,143) 0,06 (-0,3; 0,1)	-0,32 [-0,5; -0,14] ^c ; p = 0,0006 ^c

Endpunkt	Setmelanotid		
	Beobachtete Werte anhand des FAS (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[95%-KI]; p-Wert
Körpergewicht, ≥ 10 % Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (ATB) (ergänzend dargestellt)			
Gewichtsreduktion zu Woche 52, n (%)	23 (82,1) ^d	10 (35,7) ^d	[18,6; 55,9]; 0,0002 ^e

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Setmelanotid N = 22	Placebo N = 22	Setmelanotid vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	0	0	k. A. ^f
SUE, n (%)	1 (4,5)	2 (9,1)	k. A. ^f
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	2 (9,1)	k. A. ^f

a) Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

b) Differenz berechnet als Setmelanotid - Placebo. Es ist auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, ob die Mittelwertdifferenz auf der Rubin's Rule basiert. Das 95%-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen. Wenn Imputationsverfahren angewendet worden sind, basiert das 95%-KI auf der Rubin's Rule. Der p-Wert basiert auf der Rubin's Rule. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Verwendung der Rubin's Rule scheint in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar.

c) Berechnungsmethodik nicht berichtet. Laut Studienbericht ist der p-Wert ad-hoc einseitig berechnet worden.

d) Prozentuale Angabe bezieht sich auf das FAS der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 28)

e) Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

f) Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist nicht möglich.

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body Mass Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

ca. 300 – 1 100 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: 22. Mai 2023):

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 genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 15 Jahren	
Setmelanotid	111 015,37 € - 333 046,11 €
Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren	
Setmelanotid	222 030,74 € - 333 046,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 30. November 2023
BAnz AT 30.11.2023 B2
Seite 1 von 4

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
(neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger,
Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 6 Jahre)**

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 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. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Setmelanotid gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2022 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Setmelanotid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Imcivree wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

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 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 genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom 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.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Setmelanotid:

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie RM-493-023: multizentrische Phase-III-Studie – 14-wöchige randomisierte placebokontrollierte Behandlungsphase.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt	Setmelanotid N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a	Setmelanotid vs. Placebo Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Änderung des Körpergewichts			
Körpergewicht zu Baseline in kg (PCPB)			
Mittelwert (SD)	120,59 (29,91)	114,91 (26,77)	
Median (min; max)	120,48 (61,1; 173,8)	115,1 (70,7; 166)	
Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg			
Mittelwert (SD)	116,03 (28,7)	114,70 (26,89)	
Median (min; max)	118,43 (67; 172)	113,87 (68; 167,3)	
Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in kg			
Mittelwert (SD)	-4,55 (5,09)	-0,21 (2,63)	-4,34 [-7,08; -1,59]; p = 0,0014 ^b
Median (min; max)	-3,53 (-7,09; -2,02)	0 (-7,5; 4,3)	
Änderung Körpergewicht zu Studienwoche 14 in %			
Mittelwert (SD)	-3,66 (4,17)	-0,23 (2,14)	-3,43 [-5,67; -1,19]; p = 0,0019 ^b
Median (min; max)	-2,94 (-13,2; 5,4)	0,01 (-1,30; 0,83)	
Änderung des BMI			
BMI zu Baseline (PCPB) in kg/m²			
Mittelwert (SD)	41,35 (10,02)	41,63 (10,06)	
Median (min; max)	41,30 (24,4; 61,3)	41,30 (24,6; 66,1)	

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2023) und dem Amendement zur Dossierbewertung vom 13. Oktober 2023, sofern nicht anders indiziert.



BMI zu Studienwoche 14 (PCPB) in kg/m ² Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	
Änderung BMI zu Studienwoche 14 in kg/m ² Mittelwert (SD) Median (min; max)	-1,85 (1,56) -1,52 (-6,3; 0,7)	-0,08 (1) -0,02 (-2,8; 1,4)	-1,77 [-2,57; -0,97]; p < 0,0001 ^c
Änderung Setmelanotid vs. Placebo in % Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,64 (4,07) -3,13 (-13,2; 2,8)	-0,13 (2,3) -0,04 (-4,9; 3,2)	-4,51 [-6,52; -2,50]; p < 0,0001 ^c

Endpunkt	Setmelanotid N = 12	Placebo N = 10	Setmelanotid vs. Placebo Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Änderung des BMI-z bei Personen unter 18 Jahren			
BMI-z zu Baseline (PCPB) in kg/m ² Mittelwert (SD) Median (min; max)	4,01 (1,417) 3,97 (1,8; 7,1)	4,24 (2,02) 3,5 (2,4; 9,0)	
Änderung BMI-z zu Studienwoche 14 in kg/m ² Mittelwert (SD) Median (min; max)	-0,39 (0,238) -0,36 (-0,8; 0,1)	-0,07 (0,143) 0,06 (-0,3; 0,1)	-0,32 [-0,5; -0,14] ^c ; p = 0,0006 ^c

Endpunkt	Setmelanotid		
	Beobachtete Werte anhand des FAS (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]; p-Wert
Körpergewicht, ≥ 10 % Gewichtsreduktion zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (ATB) (ergänzend dargestellt)			
Gewichtsreduktion zu Woche 52, n (%)	23 (82,1) ^d	10 (35,7) ^d	[18,6; 55,9]; 0,0002 ^e

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Setmelanotid N = 22	Placebo N = 22	Setmelanotid vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	0	0	k. A. ^f
SUE, n (%)	1 (4,5)	2 (9,1)	k. A. ^f
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	2 (9,1)	k. A. ^f

^a Alle randomisierten Personen mit mindestens einer Behandlung mit Placebo oder Setmelanotid und verfügbaren Daten zu Baseline (PCPB).

^b Differenz berechnet als Setmelanotid – Placebo. Es ist auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, ob die Mittelwertdifferenz auf der Rubin's Rule basiert. Das 95 %-KI basiert auf der errechneten Differenz, wenn keine fehlenden Daten vorlagen. Wenn Imputationsverfahren angewendet worden sind, basiert das 95 %-KI auf der Rubin's Rule. Der p-Wert basiert auf der Rubin's Rule. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Verwendung der Rubin's Rule scheint in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar.

^c Berechnungsmethodik nicht berichtet. Laut Studienbericht ist der p-Wert ad-hoc einseitig berechnet worden.

^d Prozentuale Angabe bezieht sich auf das FAS der pivotalen Kohorte ab 12 Jahren (N = 28).

^e Zur Berechnung des p-Werts liegen keine eindeutigen Angaben vor.

^f Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist nicht möglich.



Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body Mass Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCPB: Placebo-kontrollierte Behandlungsphase; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls
ca. 300 bis 1 100 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: 22. Mai 2023):

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 genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 15 Jahren

Setmelanotid	111 015,37 € – 333 046,11 €
--------------	-----------------------------

Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren

Setmelanotid	222 030,74 € – 333 046,11 €
--------------	-----------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle von Hunger bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), 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 15. Mai 2023 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 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. Oktober 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 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:** 15.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-941)

Modul 1

(PDF 461,38 kB)

Modul 2

(PDF 410,76 kB)

Modul 3A

(PDF 1,11 MB)

Modul 4A

(PDF 3,00 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/959/>

15.08.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Bied)
Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 766,55 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 376,08 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,29 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2023
 - Mündliche Anhörung: 25.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 **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 Ärztgesellschaften 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 **05.09.2023** 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 - 2023-05-15-D-941*). 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 25.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 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 November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Bied

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. September 2023 um 14:00 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	05.09.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	24.08.2023
Lilly Deutschland GmbH	05.09.2023
Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen	04.09.2023
Prof. Dr. Annette Grütters-Kieslich Charité Campus Virchow Klinikum Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie	04.09.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2023

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 Dr. Caeser	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Schmeil	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Schönermark	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Touchot	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Herr Hartmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Knerr-Rupp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Bocuk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wagenschieber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen						
Herr Dr. Cetiner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Annette Grütters-Kieslich, Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie						
Frau Prof. Dr. Grütters-Kieslich	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	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: Rhythm Pharmaceuticals Inc

Datum	05. September 2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid/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)
<p>Vorbemerkung, Zusammenfassung und Anspruch des pU auf Berücksichtigung der primären (einarmigen) Analyse und placebo-kontrollierten Behandlungsphase in der Nutzenbewertung</p> <p>Der G-BA hat die vorgelegte primäre (einarmige) Analyse aufgrund des Studiendesigns, Unklarheiten bei der Operationalisierung von Endpunkten sowie einer unklaren Analyse der Daten von einer Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Weiterhin verweist der G-BA auf Unklarheiten in Zusammenhang mit der Datenerhebung, Operationalisierung von Endpunkten und Analyse der Daten für die initiale placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.</p> <p>Der pU ist der Auffassung, dass sowohl die primäre (einarmige) Analyse und die placebo-kontrollierte Behandlungsphase für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung und begründet dies wie folgt:</p> <p>Die dem G-BA in Modul 5 übermittelten Studienunterlagen und die in Modul 4 vorgelegten Daten und Analysen der primären (einarmigen) Studienphase berücksichtigten Patienten mit einer Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen versus Baseline (ATB). Die Analysen berücksichtigten den vollständigen Datensatz zur Studienwoche 66 (Woche 66) mit einer Behandlungsdauer mit Setmelanotid für 52 Wochen, unabhängig von einer initialen Randomisierung in den Placebo- oder Setmelanotid-Behandlungsarm während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen.</p> <p>Das vom G-BA angenommene Studiendesign mit einer Analyse zur Studienwoche 52 (Woche 52) und Berücksichtigung von Patienten mit lediglich 38 Wochen Behandlung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

mit Setmelanotid (Patienten mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm) ist in Zusammenhang mit den vorgelegten Daten und Analysen gegenstandslos.

Die Rücklaufquoten zur Woche 66 für Analysen des patientenrelevanten Endpunktes Körpergewicht betragen für Patienten ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte $\geq 70\%$, dem für die Nutzenbewertung maßgeblichen Grenzwert. Hiermit vergleichbar resultierten zur Woche 66 Rücklaufquoten für den Endpunkt Hunger (Operationalisierung Daily Hunger Questionnaire) für Patienten ≥ 12 Jahren der pivotalen Kohorte ohne kognitive Einschränkungen von ebenfalls $\geq 70\%$. Fehlende Werte für den primären und die wesentlichen (key) sekundären Endpunkte zur Woche 66 wurden durch Anwendung von multipler Imputation (MI) in Verbindung mit Rubin's Rule ersetzt wie im SAP präspezifiziert.

Die Rücklaufquoten zur Woche 14 betragen für die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht und Hunger 100%. Eine Anwendung von MI entsprechend der präspezifizierten Vorgehensweise war nicht erforderlich.

Die vorgelegten Analysen zur Woche 14 erfolgten unter Berücksichtigung von allen Patienten (pivotal + supplementäre Kohorte), da beide Kohorten zur Woche 14 als vergleichbar eingestuft wurden. Hiervon abweichend berücksichtigten die Analysen zur Woche 66 ausschließlich Patienten der pivotalen Kohorte, da für Patienten der supplementären Kohorte lediglich eine Behandlungsdauer mit Setmelanotid von mindestens 8 Wochen nach Beendigung der placebo-kontrollierten Behandlungsphase präspezifiziert war.

Die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten ≥ 12 Jahre ohne kognitive Einschränkungen bei der Datenerhebung für den Endpunkt Hunger erfolgte nach Einschätzung durch den Prüfarzt und in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde. Hierbei wurden die erheblichen kognitiven Anforderungen an eine strukturierte Datenerhebung über einen längeren Zeitraum als patientenindividuell limitierender Faktor berücksichtigt.

Auswertungen waren in der placebokontrollierten Phase zu Studienwoche 14 und in der einarmigen Phase zu Behandlungswoche 52 geplant. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Unterlagen zeigen unter anderem, dass bei insgesamt 11 der 32 Studienteilnehmenden der pivotalen Kohorte die auswertungsrelevante Behandlungs- oder Beobachtungsdauer der einarmigen 52-wöchigen Studienphase nicht erreicht wurde. Bei 8 dieser Personen betrug die Unterschreitung für mindestens einen der geplanten Zeitwerte mindestens 2 Wochen. Hinsichtlich der Erfassung von Nebenwirkungen, ist die Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation der Personen mit BBS in den eingereichten Studienunterlagen nicht identifizierbar. Die Behandlungsdauer betrug im Median 53 Wochen.

Zusammenfassend ist der pU der Überzeugung, dass die berücksichtigte Methodik der Datenerhebung, Operationalisierung der Endpunkte und Analysen zur Woche 14 und Woche 52 angemessen waren und den Anforderungen an die Nutzenbewertung entsprachen. In diesem Zusammenhang weist der pU darauf hin, dass die in der pivotalen Studie RM-493-023 berücksichtigte Methodik weitgehend der Vorgehensweise für die bereits bewerteten Indikationen POMC und LEPR entsprach. Die Ergebnisse für die Endpunkte zur Woche 14 und Woche 66 waren trotz geringer Fallzahl statistisch signifikant und konsistent. Weiterhin blieben die erreichten Verbesserungen des Gesundheitszustandes der Patienten während der gesamten Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen erhalten.

Insbesondere resultierte zur Woche 66 versus Baseline (ATB) für alle untersuchten Patienten bzw. Altersgruppen eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichtes sowie des BMI und BMI-z. Hiermit vergleichbar resultierte bereits zur Woche 14 versus Baseline (PCPB) eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichtes sowie des BMI und BMI-z bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo, was den schnellen Wirkeintritt von Setmelanotid unterstreicht.

Zusammenfassend ist der pU der Auffassung, dass die vorgelegte primäre (einarmlige) Analyse zur Woche 66 versus Baseline (ATB) und die Analyse der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Woche 14 versus Baseline (PCPB) aussagefähig sind und für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung qualifizierten. Wie in Modul 4 ausgeführt resultierten für die primäre (einarmlige) Analyse zur Woche 66 versus ATB statistisch signifikante Verbesserungen für die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht (inkl. BMI und BMI-z) und Hunger welche einen Anspruch auf einen evidenzbasierten Zusatznutzen begründen. Insbesondere erscheint der vom G-BA vorgenommene Ausschluss der primären (einarmligen) Analyse von der Nutzenbewertung aufgrund des angenommenen Studiendesign als unbegründet.

Im weiteren Dokument wird folgende Terminologie berücksichtigt:

Für die Ergebnisse der einarmigen Studienphase bestehen somit erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der durchgeführten Auswertungen. Insbesondere lassen sich Unklarheiten hinsichtlich des einarmigen Designs und in Bezug auf Imputationsverfahren zum Ersetzen fehlender Werte feststellen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der placebokontrollierten Studienphase zu Studienwoche 14 berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studienphase werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Woche 66</u>: Primäre (einarmlige) Analyse zur Studienwoche 66 nach einer Behandlung mit Setmelanotid für 52 Wochen versus Baseline (ATB). (= Behandlungswoche 52). • <u>Woche 52</u>: Primäre (einarmlige) Analyse zur Studienwoche 52 nach 52 Wochen aktiver Behandlung versus Baseline (ATB). (= Studienwoche 52). • <u>Woche 14</u>: Analyse der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Studienwoche 14 nach einer Behandlung mit Setmelanotid/Placebo versus Baseline (PCPB). (= Behandlungswoche 14) 	
<p>Studiendesign und Behandlungsdauer während der primären (einarmligen) Studienphase. Berücksichtigung der Analyse nach 52 Wochen Behandlung (Studienwoche 66) in der Nutzenbewertung</p> <p>Der G-BA führt in der Nutzenbewertung in Zusammenhang mit der präspezifizierten Analyse zur Woche 52 aus, dass Patienten mit initialer Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm lediglich eine 38-wöchige Behandlung mit Setmelanotid erhielten, während Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm eine Behandlung von 52 Wochen erhielten. Weiter führt der G-BA aus, dass: "das Studien- und Auswertungsdesign mit Auswertungen zur Studienwoche 52 statt zur Behandlungswoche 52 insgesamt nicht nachvollzogen werden kann". In Folge schließt der G-BA die primäre (einarmlige) Analyse von einer Berücksichtigung in der Nutzenbewertung aus. Weiter merkt der G-BA an, dass neben der präspezifizierten Datenanalyse zur Studienwoche 52 zum Zweck der EMA Zulassung eine weitere Datenanalyse zur Woche 66 (= Behandlungsdauer mit Setmelanotid für 52 Wochen) mit einem vollständigen Datensatz vorgesehen war. Der G-BA merkt an, dass diese Auswertung zur Studienwoche 66 im Dossier nicht identifiziert werden konnte.</p>	<p>Die klarstellenden Ausführungen zum Vergleich der Daten zur Behandlungsdauer werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU bestätigt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die in den Studienunterlagen in Modul 5 [1-3] und in Modul 4 vorgelegten Daten für die primäre (einarmige) Studienphase berücksichtigten Analysen nach einer <u>Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen (= Woche 66) versus Baseline (ATB)</u>.2. Die im Zulassungsverfahren berücksichtigten primären (einarmigen) Analysen der pivotalen Studie RM-493-023 erfolgten für alle Patienten und Endpunkte zur Woche 66 und entsprachen ebenfalls einer Behandlungsdauer mit Setmelanotid von 52 Wochen. Sie entsprachen somit der ursprünglich optionalen Analyse zur Woche 66 und nicht der ursprünglich präspezifizierten Analyse zur Woche 52.3. Der Begriff "Studienwoche 52" bei der Darstellung der Ergebnisse in Modul 4 für die primäre (einarmige) Studienphase im Kontext der Studien- und Behandlungszeiträume war missverständlich und irreführend. Um dies zu korrigieren, sollte der Begriff "Studienwoche 52" durch den Begriff "Behandlungswoche 52" ersetzt werden. Im Interesse einer Klarstellung hat der pU eine Aufstellung angefertigt [4], für welche Tabellen und Abbildungen in Modul 4 eine entsprechende Korrektur der Überschriften erforderlich ist. <p>Somit entsprachen die Analysen und Abbildungen im klinischen Studienbericht vom 16. August 2021 [1,2], dem BBS Report vom 09. November 2021 [3] und in Modul 4 der vom G-BA angefragten Analyse <u>nach einer Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen</u>. Die in Modul 4 verwendete Bezeichnung "zur Studienwoche 52" ist in diesem Zusammenhang missverständlich und irreführend. Sie verweist auf einen konkreten Zeitpunkt obwohl damit das Ende der Behandlungsphase von 52 Wochen gemeint war. Um Missverständnisse sicher zu vermeiden wäre eine eindeutige Unterscheidung zwischen "Studienwoche" und</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

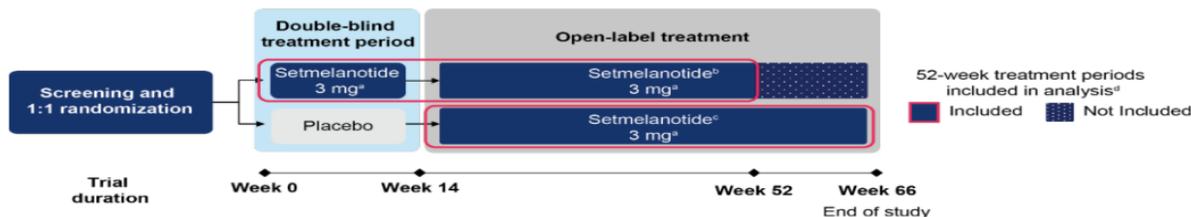
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>“Behandlungswoche“ erforderlich gewesen. Der pU entschuldigt sich für die irreführende Bezeichnung in Modul 4 verweist jedoch für eine Beurteilung der Daten auf die übermittelten Quelldokumente [1-3] und die dargestellten Analysen in Modul 4, welche das vom G-BA benannte Problem auflösen sollten.</p> <p>Die methodische Vorgehensweise in der Studie RM-493-023 wurde korrekt in den schematischen Darstellungen des Studien- und Analysedesigns in Abbildung 4-3 von Modul 4 (Seite 101) und in Abbildung 1 (Seite 11) der Nutzenbewertung des G-BA abgebildet. Beide schematische Darstellungen verweisen übereinstimmend darauf, dass die in der Analyse berücksichtigten Patienten eine Behandlung mit Setmelanoid von 52 Wochen erhalten hatten. Die Darstellung entspricht auch der schematischen Darstellung des Studiendesigns (Abbildung 1) in der wissenschaftlichen Publikation der pivotalen Studie [5,6]. Dem G-BA ist zuzustimmen dass, im Fall einer Darstellung der Analysen zur Studienwoche 52 die schematische Darstellung falsch gewesen wäre.</p> <p>In Übereinstimmung hiermit verweist der pU auf den BBS Report [3] als ergänzende bestätigende Quelle für eine Analyse der Daten zur Woche 66. In Abschnitt 3.1 “Trial Design“ wird ausgeführt, dass: <u>“Analyses were performed after all patients completed their last trial visit“</u> und in Abschnitt 3.4.1 “Analysis Cohorts and Populations“ dass: <u>“For the pivotal cohort, data are available for all patients (including those randomized to placebo) through up to approximately 52 weeks of treatment with setmelanotide“</u>.</p> <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns für RM-493-023</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

SUPPLEMENTARY FIGURES
Supplementary Figure 1. Study design.



^aDose escalation based on age up to 3.0 mg. ^bFor patients who received >52 weeks of setmelanotide at the end of study, analysis is performed for 52 weeks of setmelanotide. ^cA multiple imputation model was used to impute data for patients who received <52 weeks of setmelanotide at time of primary analysis. ^dEfficacy outcomes were assessed at 52 weeks on active treatment for each study group (ie, Week 0 to 52 for the setmelanotide group and Week 14 to 66 for the group assigned to placebo during the double-blind treatment period).

Quelle: Haqq 2021 [5,6]

Abschließend weist der pU aus methodischen Gründen darauf hin, dass auch in Zusammenhang mit einer Analyse zur Studienwoche 52 eine mögliche 38-wöchige Behandlung von Patienten mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm nicht regelhaft vorgegeben war. Dies hätte nur jene Patienten betroffen, die zur Woche 52 keine vollständige Behandlung mit Setmelanotid erhalten hatten.

Auswertungen waren in der placebokontrollierten Phase zu Studienwoche 14 und in der einarmigen Phase zu Behandlungswoche 52 geplant. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Unterlagen zeigen unter anderem, dass bei insgesamt 11 der 32 Studienteilnehmenden der pivotalen Kohorte die auswertungsrelevante Behandlungs- oder Beobachtungsdauer der einarmigen 52-wöchigen Studienphase nicht erreicht wurde. Bei 8 dieser Personen betrug die Unterschreitung für mindestens einen der geplanten Zeitwerte mindestens 2 Wochen. Hinsichtlich der Erfassung von Nebenwirkungen, ist die Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation der Personen mit BBS in den eingereichten Studienunterlagen nicht identifizierbar. Die Behandlungsdauer betrug im Median 53 Wochen.

Vorgelegte bzw. nachgereichte Unterlagen zur Woche 66 bzw. Woche 52

In der Nutzenbewertung merkt der G-BA an, dass neben der präspezifizierten Datenanalyse zur Studienwoche 52 zum Zweck der EMA Zulassung eine weitere Datenanalyse zur Studienwoche 66 (= Behandlungswoche 52) mit einem vollständigen Datensatz vorgesehen

Die Ausführungen zum Vergleich der Daten zu Studienwoche 52 und Studienwoche 66 werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>war. Der G-BA führt aus, dass diese Auswertung zur Studienwoche 66 im Dossier nicht identifiziert werden konnte.</p> <p>Der pU bestätigt, dass die dem G-BA übermittelten und im Dossier berücksichtigten Studienunterlagen [1-3] und die Publikation der Studie [5,6] die Datenanalysen zur Woche 66 enthalten. Die vorgelegten Studienunterlagen und Angaben im Dossier berücksichtigten somit den vollständigen Datensatz der pivotalen klinischen Studie RM-493-023 wie im Zulassungsverfahren und im EPAR berücksichtigt und vom G-BA angefragt.</p> <p>Dies betrifft insbesondere die folgenden am 15. Mai 2023 vorgelegten Unterlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinischer Studienbericht (CSR), Datum 16. August 2021 [1].• Abschnitt 14 (Tabellen) zum klinischen Studienbericht, Datum 16. April 2021 [2].• Report zu BBS, Datum 09. November 2021 [3] <p>Zum Zweck der Vollständigkeit und Transparenz übermittelt der pU im Anhang zur Stellungnahme folgende weitere Unterlagen, die sich auf die Analyse zur Woche 52 und das Anschreiben zur Type 2 Variation im Zulassungsverfahren beziehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Abschnitt 14 (Tabellen), Datum 01. Dezember 2020 [7].• Variation Type 2 (Cover letter to EMA), Datum 4. Oktober 2021 [8]. <p>Zu beachten ist, dass die vorgelegten Analysen zur Studienwoche 52 [7] zwar der präspezifizierten Analyse wie im SAP [9] dargestellt entsprachen, jedoch im</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsverfahren keine Berücksichtigung fanden und der EMA nicht vorgelegt wurden. Die Zulassung war begründet durch die Analyse des vollständigen Datensatzes zur Woche 66.</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass das Design der beiden Analysen zur Studienwoche 52 und Studienwoche 66 identisch war und die präspezifizierten Anforderungen an die Datenanalyse und Ergebnisdarstellung berücksichtigt wurden. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Analysen war, daß die Analysen zur Studienwoche 66 den vollständigen Datensatz berücksichtigten, während zur Woche 52 nicht alle Patienten eine Behandlung mit Setmelanotid von 52 Wochen erhalten hatten.</p>	
<p>Vergleich der Analysen für den primären und key sekundäre Endpunkte für Patienten ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte zur Studienwoche 52 (= 52 Wochen aktive Behandlung) und Studienwoche 66 (= 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid)</p> <p>Nachfolgend werden für den primären und die wesentlichen (key) sekundären Endpunkte die Ergebnisse der primären (einarmligen) Analyse für die korrespondierenden Analysen zur Studienwoche 66 (= 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid) und zur Studienwoche 52 (= 52 Wochen aktive Behandlung) versus Baseline (ATB) dargestellt. Zielsetzung der Darstellung ist ein Vergleich der Ergebnisse für die beiden Datenschnitte.</p> <p>Die in den Tabellen 1 bis Tabelle 8 dargestellten Analysen zeigen für alle berücksichtigten Endpunkte, dass der Unterschied der Ergebnisse zwischen beiden betrachteten Datenschnitten geringfügig war. Somit führte die Berücksichtigung der primären (einarmligen) Analyse zur Woche 66 anstelle der im SAP [9] präspezifizierten Analyse zur Woche 52 nicht zu einer Verzerrung der Resultate. Für alle berücksichtigten Endpunkte und Datenschnitte resultierten geringfügige Änderungen des klinischen Nutzens von Setmelanotid die jedoch nicht zu einer Änderung der statistischen Signifikanz führten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden.</p>	<p>Die Ausführungen zum Vergleich der Daten zu Studienwoche 52 und Studienwoche 66 werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Für den primären Endpunkt “Anteil Patienten (%) \geq 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion \geq 10%“ resultierten für beide betrachteten Analysesituationen für Patienten mit BBS oder AS bzw BBS statistisch signifikante Unterschiede zur Woche 66 (Tabelle 1) bzw. Woche 52 (Tabelle 2) versus Baseline (ATB). Der Anteil Patienten der pivotalen Kohorte mit BBS oder AS \geq 12 Jahre (primärer Endpunkt) betrug zur Woche 66 32,3%; [16,7; 51,4]; $p=0,0006$ und zur Woche 52 34,5%; [17,5; 51,6]; $p=0,0024$. Hiermit vergleichbar betrug der Anteil Patienten der pivotalen Kohorte mit BBS \geq 12 Jahre (primärer Endpunkt) zur Woche 52 38,1%; 95% CI: [19,8; 56,4]; $p=0,0013$. Die Ergebnisse für beide Datenschnitte waren in ihrer Ausrichtung, Ausmaß und statistischen Signifikanz sehr vergleichbar, eine mögliche Verzerrung oder ein Hinweis auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung ist nicht zu erkennen.</p> <p>Tabelle 1: Anteil Patienten (%) \geq 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion \geq 10% nach <u>52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid</u> vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (primärer Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen</p> <table border="1" data-bbox="165 1008 1375 1109"> <thead> <tr> <th>BBS oder AS</th> <th>Patienten</th> <th>Kohorte</th> <th>Population</th> <th>N</th> <th>%; [95% CI]¹</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gewichtsreduktion \geq 10%</td> <td>BBS oder AS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>31</td> <td>32,3%; [16,7; 51,4]</td> <td>0,0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 66), Tabelle 14.2.1.1.1 (2) ¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin’s rule, einseitige p-Wert.</p>	BBS oder AS	Patienten	Kohorte	Population	N	%; [95% CI] ¹	p-Wert	Gewichtsreduktion \geq 10%	BBS oder AS	Pivotal	FAS	31	32,3%; [16,7; 51,4]	0,0006	
BBS oder AS	Patienten	Kohorte	Population	N	%; [95% CI] ¹	p-Wert									
Gewichtsreduktion \geq 10%	BBS oder AS	Pivotal	FAS	31	32,3%; [16,7; 51,4]	0,0006									

Tabelle 2: Anteil Patienten (%) \geq 12 Jahre mit einer Gewichtsreduktion \geq 10% nach 52 Wochen aktiver Behandlung vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (primärer Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen

BBS oder AS	Patienten	Kohorte	Population	N	%; [95% CI] ¹	p-Wert ¹
Gewichtsreduktion \geq 10%	BBS & AS	Pivotal	FAS	31	34,5%; [17,5; 51,6]	0,0024
Gewichtsreduktion \geq 10%	BBS	Pivotal	FAS	28	38,1; [19,8; 56,4]	0,0013

Quelle: CSR RM-493 (Woche 52), Tabelle 14.2.1.1.1.1, Tabelle 14.2.1.1.3 [7]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule, einseitiger p-Wert.

Hiermit vergleichbare Ergebnisse resultierten für den wesentlichen (key) sekundären Endpunkt "Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre" (Tabellen 3,4). Sowohl für die prozentuale als auch für die absolute Änderung des Körpergewichtes zur Woche 66 bzw. Woche 52 versus Baseline (ATB) resultierten leicht unterschiedliche Ergebnisse, die in ihrem Ausmaß vergleichbar waren und jeweils statistisch signifikant waren. Eine mögliche Verzerrung oder ein Hinweis auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung ist nicht zu erkennen.

Tabelle 3: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre nach 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen

Darstellung	Patienten n	Kohorte	Population	N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert
Absolute Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-7,42 (8,20); [-10,60; -4,24]	< 0,0001
Prozentuale Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-6,47 (6,97) [-9,17; -3,77]	< 0,0001

Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 66), Tabelle 14.2.2.1.1.2 [2]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's Rule, p-Wert ist einseitig

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Tabelle 4: Änderung des Körpergewichtes (kg, %) bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre nach <u>52 Wochen aktiver Behandlung</u> vs. Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Studienendpunkt) – weitere Untersuchungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Darstellung</th> <th>Patienten n</th> <th>Kohorte</th> <th>Population</th> <th>N</th> <th>Mean (SD); [95% CI]¹</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Absolute Änderung</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>28</td> <td>-8,76 (9,05); [-12,22; -5,29]</td> <td>< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Prozentuale Änderung</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>28</td> <td>-7,50 (7,69); [-10,44; -4,57]</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: CSR RM-493 (Woche 52), Tabelle 14.2.2.1.1.2 [7] ¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's Rule, p-Wert ist einseitig</p>							Darstellung	Patienten n	Kohorte	Population	N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert	Absolute Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-8,76 (9,05); [-12,22; -5,29]	< 0,0001	Prozentuale Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-7,50 (7,69); [-10,44; -4,57]	< 0,0001	
Darstellung	Patienten n	Kohorte	Population	N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert																						
Absolute Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-8,76 (9,05); [-12,22; -5,29]	< 0,0001																						
Prozentuale Änderung	BBS	Pivotal	FAS	28	-7,50 (7,69); [-10,44; -4,57]	< 0,0001																						
<p>Ebenso resultierten für den wesentlichen (key) sekundären Endpunkt "Anteil Patienten mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des Daily Hunger Score \geq 25%" vergleichbare Ergebnisse für die drei berücksichtigten Ausprägungen des Endpunktes Hungers zur Woche 52 bzw. Woche 66 (Tabellen 5,6). Der in den Tabellen dargestellte prozentuale Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Hunger Score \geq 25% betrug einheitlich 57,1% zur Woche 66 und 54,5% zur Woche 52. Die Ergebnisse für beide Analysezeitpunkte waren in ihrer Ausrichtung, Ausmaß und statistischen Signifikanz sehr vergleichbar, eine mögliche Verzerrung oder mögliche ergebnisorientierte Berichterstattung ist nicht erkennbar.</p>																												

Tabelle 5: Anteil Patienten mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des Daily Hunger Score \geq 25% nach 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid versus Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Endpunkt) – weitere Untersuchungen

Darstellung	Patienten	Kohorte	Population	n/N	Effekt (%); [95% CI] ¹	p-Wert
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	57,1 [28,9; 82,3]	< 0,0001
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	57,1 [28,9; 82,3]	< 0,0001
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	57,1 [28,9; 82,3]	< 0,0001

Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 66); Tabelle 14.2.2.3.1.3 [2]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule; p-Wert ist einseitig

Tabelle 6: Anteil Patienten mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des Daily Hunger Score \geq 25% nach 52 Wochen aktiver Behandlung versus Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Endpunkt) – weitere Untersuchungen

Darstellung	Patienten	Kohorte	Population	n/N	Effekt (%); [95% CI] ¹	p-Wert
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	54,5 [27,5; 81,5]	0,0006
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	54,5 [27,3; 81,7]	0,0007
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	52,9 [25,5; 80,2]	0,0011

Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 52); Tabelle 14.2.2.3.1.3 [7]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's Rule, p-Wert ist einseitig

Hiermit vergleichbare Ergebnisse resultierten für den wesentlichen (key) sekundären Endpunkt "Änderung des Daily Hunger Score (absolut, %) bei Patienten mit BBS \geq 12 Jahre (Tabellen 7,8). Sowohl für die prozentuale als auch für die absolute Änderung des Hungers zur Woche 66 bzw. Woche 52 versus Baseline (ATB) resultierten leicht unterschiedliche Ergebnisse

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
<p>die in ihrem Ausmaß vergleichbar waren und jeweils statistisch signifikant waren. Die Ergebnisse für beide Analysezeitpunkte waren in ihrer Ausrichtung, Ausmaß und statistischen Signifikanz sehr vergleichbar, eine mögliche Verzerrung oder mögliche ergebnisorientierte Berichterstattung ist nicht erkennbar.</p> <p>Tabelle 7: Änderung (absolut, %) des Daily Hunger Score nach <u>52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid</u> versus Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Endpunkt) – weitere Untersuchungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Darstellung</th> <th>Patienten</th> <th>Kohorte</th> <th>Population</th> <th>n/N</th> <th>Mean (SD); [95% CI]¹</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Absolute Änderung</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittlicher Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-2,06 (2,18); [-3,32; -0,81]</td> <td>0,0018</td> </tr> <tr> <td>Stärkster Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-2,12 (2,05); [-3,31; -0,94]</td> <td>0,0010</td> </tr> <tr> <td>Morgen Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-1,85 (2,08); [-3,05; -0,65]</td> <td>0,0027</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Relative Änderung (%)</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittlicher Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-31,8 (29,5); [-48,81; -14,79]</td> <td>0,0007</td> </tr> <tr> <td>Stärkster Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-30,45 (26,5); [-45,74; -15,16]</td> <td>0,0004</td> </tr> <tr> <td>Morgen Hunger</td> <td>BBS</td> <td>Pivotal</td> <td>FAS</td> <td>14/28</td> <td>-28,5 (31,4); [-46,66; -10,37]</td> <td>0,0024</td> </tr> </tbody> </table>							Darstellung	Patienten	Kohorte	Population	n/N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert	Absolute Änderung							Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,06 (2,18); [-3,32; -0,81]	0,0018	Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,12 (2,05); [-3,31; -0,94]	0,0010	Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-1,85 (2,08); [-3,05; -0,65]	0,0027	Relative Änderung (%)							Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-31,8 (29,5); [-48,81; -14,79]	0,0007	Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-30,45 (26,5); [-45,74; -15,16]	0,0004	Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-28,5 (31,4); [-46,66; -10,37]	0,0024	
Darstellung	Patienten	Kohorte	Population	n/N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert																																																																
Absolute Änderung																																																																						
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,06 (2,18); [-3,32; -0,81]	0,0018																																																																
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,12 (2,05); [-3,31; -0,94]	0,0010																																																																
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-1,85 (2,08); [-3,05; -0,65]	0,0027																																																																
Relative Änderung (%)																																																																						
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-31,8 (29,5); [-48,81; -14,79]	0,0007																																																																
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-30,45 (26,5); [-45,74; -15,16]	0,0004																																																																
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-28,5 (31,4); [-46,66; -10,37]	0,0024																																																																

Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 52); Tabelle 14.2.2.2.1.3 [2]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule, p-Wert ist einseitig

Tabelle 8: Änderung (absolut, %) des Daily Hunger Score nach 52 Wochen aktiver Behandlung versus Baseline (ATB) in RM-493-023 (key sekundärer Endpunkt) – weitere Untersuchungen

Darstellung	Patienten	Kohorte	Population	n/N	Mean (SD); [95% CI] ¹	p-Wert
Absolute Änderung						
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,07 (2,18); [-3,22; -0,93]	0,0002
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-2,10 (2,08); [-3,19; -1,00]	< 0,0001
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-1,79 (2,09); [-2,90; -0,69]	0,0008
Relative Änderung (%)						
Durchschnittlicher Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-31,9 (29,5); [-47,45; -16,40]	< 0,0001
Stärkster Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-30,2 (26,8); [-44,35; -16,03]	< 0,0001
Morgen Hunger	BBS	Pivotal	FAS	14/28	-27,6 (31,7); [-44,40; -10,86]	0,0006

Quelle: CSR RM-493-023 (Woche 52); Tabelle 14.2.2.2.1.3 [7]

¹ 95% CI und p-Wert basierend auf Rubin's rule und einseitigen p-Wert

In ihrer Gesamtheit bestätigten die in den Tabellen 1 bis 8 dargestellten Ergebnisse für Analysen zu den Endpunkten Körpergewicht und Hunger, dass keine wesentlichen Unterschiede bestanden zwischen Analysen zur Woche 52 wie im SAP präspezifiziert oder zur

Für die Ergebnisse der einarmigen Studienphase bestehen somit erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der durchgeführten Auswertungen. Insbesondere lassen sich Unklarheiten hinsichtlich des einarmigen Designs und in Bezug auf Imputationsverfahren zum Ersetzen fehlender Werte feststellen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der placebokontrollierten Studienphase zu Studienwoche 14 berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studienphase werden

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Woche 66 wie im Zulassungsverfahren berücksichtigt. Anzeichen für eine mögliche Verzerrung oder ein Hinweis auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung sind nicht zu erkennen.	nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.
<p>Stellenwert der supplementären Kohorte im Zulassungsverfahren und der Nutzenbewertung</p> <p>Der G-BA führt in der Nutzenbewertung aus, dass sowohl die pivotale Kohorte als auch die supplementäre Kohorte für die Nutzenbewertung relevant sind. Hierzu erläutert der G-BA, dass die supplementäre Kohorte mit Amendment 3 (16.08.2020) in die Studie aufgenommen wurde und aus Personen besteht, die nach abgeschlossener Rekrutierung der pivotalen Kohorte für weiteren Erkenntnisgewinn in die Studie eingeschlossen wurden und für die eine Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen vorgesehen war. Demzufolge stuft der G-BA die pivotale und die supplementäre Kohorte für die doppel-blinde Behandlungsphase als vergleichbar ein, nicht jedoch die nachfolgende primäre (einarmlige) Behandlungsphase.</p> <p>Der pU stimmt der Einschätzung des G-BA zu, dass die pivotale und die supplementäre Kohorte für placebo-kontrollierte Behandlungsphase vergleichbar waren, nicht jedoch für die anschließende primäre (einarmlige) Behandlungsphase. Aufgrund der bestehenden Vergleichbarkeit erfolgten alle Analysen der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Woche 14 versus Baseline (PCPB) unter Berücksichtigung von allen eingeschlossenen Patienten (pivotal + supplementär).</p> <p>Zur Bestätigung der Berücksichtigung der supplementären Kohorte in der Nutzenbewertung enthält die nachfolgende Tabelle 9 eine Liste von verfügbaren Analysen für Patienten mit BBS unter Berücksichtigung von allen Patienten (pivotal + supplementär) und ihre tabellarische Darstellung in Modul 4. Eine separate Analyse der supplementären Kohorte war nicht verfügbar.</p>	Die Ausführungen zum Stellenwert der supplementären Kohorte werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Tabelle 9: Übersicht der tabellarischen Darstellungen in Modul 4 und dem BBS Report für Analysen der doppel-blinden Behandlungsphase unter Berücksichtigung von allen Patienten (pivotal + supplementär)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>BBS Report</th> <th>Modul 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Body Weight (kg) Change and Percent Change from Active Treatment Baseline After 52 Weeks of Active Treatment Among Supplemental Subjects \geq 12 Years Old by Genetic Subgroup (Full Analysis Set)</td> <td>Tabelle 14.2.2.1.1.2.2</td> <td>Tabelle 4-62</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS - PCS</td> <td>Tabelle 7</td> <td>Tabelle 4-72</td> </tr> <tr> <td>Body Weight (kg) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq18 Years Old - PCS</td> <td>Tabelle 11</td> <td>Tabelle 4-65</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq18 Years Old - PCS</td> <td>Tabelle 12</td> <td>Tabelle 4-72</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS</td> <td>Tabelle 17</td> <td>Tabelle 4-72</td> </tr> <tr> <td>BMI Z-Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS</td> <td>Tabelle 18</td> <td>Tabelle 4-73</td> </tr> <tr> <td>Percentage of the BMI 95th Percentile Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS</td> <td>Tabelle 19</td> <td>Nicht dargestellt</td> </tr> <tr> <td>Daily Most/Worst Hunger Score Weekly Average at PCPB and Mean Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of</td> <td>Tabelle 22</td> <td>Tabelle 4-87</td> </tr> </tbody> </table>		Analyse	BBS Report	Modul 4	Body Weight (kg) Change and Percent Change from Active Treatment Baseline After 52 Weeks of Active Treatment Among Supplemental Subjects \geq 12 Years Old by Genetic Subgroup (Full Analysis Set)	Tabelle 14.2.2.1.1.2.2	Tabelle 4-62	BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS - PCS	Tabelle 7	Tabelle 4-72	Body Weight (kg) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq 18 Years Old - PCS	Tabelle 11	Tabelle 4-65	BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq 18 Years Old - PCS	Tabelle 12	Tabelle 4-72	BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 17	Tabelle 4-72	BMI Z-Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 18	Tabelle 4-73	Percentage of the BMI 95th Percentile Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 19	Nicht dargestellt	Daily Most/Worst Hunger Score Weekly Average at PCPB and Mean Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of	Tabelle 22	Tabelle 4-87	
Analyse	BBS Report	Modul 4																											
Body Weight (kg) Change and Percent Change from Active Treatment Baseline After 52 Weeks of Active Treatment Among Supplemental Subjects \geq 12 Years Old by Genetic Subgroup (Full Analysis Set)	Tabelle 14.2.2.1.1.2.2	Tabelle 4-62																											
BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS - PCS	Tabelle 7	Tabelle 4-72																											
Body Weight (kg) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq 18 Years Old - PCS	Tabelle 11	Tabelle 4-65																											
BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS \geq 18 Years Old - PCS	Tabelle 12	Tabelle 4-72																											
BMI (kg/m ²) Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 17	Tabelle 4-72																											
BMI Z-Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 18	Tabelle 4-73																											
Percentage of the BMI 95th Percentile Score Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS <18 Years of Age - PCS	Tabelle 19	Nicht dargestellt																											
Daily Most/Worst Hunger Score Weekly Average at PCPB and Mean Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of	Tabelle 22	Tabelle 4-87																											

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Treatment Among All Patients with BBS ≥12 Years Old Without Cognitive Impairment- PCS			
Daily Average Hunger Score Weekly Average at PCPB and Mean Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS ≥12 Years Old Without Cognitive Impairment - PCS	Tabelle 23	Tabelle 4-87	
Daily Morning Hunger Average Hunger Score Weekly Average at PCPB and Mean Change and Percent Change from PCPB After 14 Weeks of Treatment Among All Patients with BBS ≥12 Years Old Without Cognitive Impairment - PCS	Tabelle 84	Tabelle 4-87	
Treatment-Emergent Adverse Events in Pivotal and Supplemental Patients with Bardet-Biedl Syndrome	Tabelle 34	Tabelle 4-98 Tabelle 4-99 Tabelle 4-100	
<p>Quelle: Modul 4, RM-493-023, Report zu BBS [3]</p> <p>Weiter stimmt der pU der Einschätzung des G-BA zu, dass für die primäre (einarmlige) Analyse für die supplementäre Kohorte mit einem präspezifizierten Behandlungszeitraum von mindestens 8 Wochen Dauer keine sinnvolle Analyse möglich war. Auf eine separate oder kombinierte Darstellung wurde mit Ausnahme der Analyse zur Änderung des Körpergewichtes in Tabelle 4-62 von Modul 4 verzichtet. Eine separate Analyse der supplementären Kohorte war nicht verfügbar.</p> <p>Der pU ist der abschließend der Auffassung, dass mit der gewählten Vorgehensweise und Ergebnisdarstellung die supplementäre Kohorte angemessen in Modul 4 berücksichtigt wurde und eine separate Darstellung der supplementären Kohorte weder für die placebo-kontrollierte noch für die primäre (einarmlige) Behandlungsphase erforderlich war. Weiter ist der pU der Auffassung, dass die supplementäre Kohorte aufgrund des unklaren Behandlungszeitraumes keine Berücksichtigung in der primären (einarmligen) Analyse finden kann.</p>			

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hieraus folgt, dass für einen Anspruch auf einen Zusatznutzen ausschließlich die pivotale Kohorte heranzuziehen ist.</p>	
<p>Rücklaufquote und Anwendung multipler Imputation für patientenrelevante Endpunkte für die primäre (einarmige) Analyse zur Woche 66 und der placebo-kontrollierten Analyse zur Woche 14.</p> <p>In der Nutzenbewertung führt der G-BA aus, daß der pU Auswertungen für ausgewählte patientenberichtete Endpunkte zur Studienwoche 14 (RCT-Phase) und zur Studienwoche 52 vorlegt, die Rücklaufquoten zur Studienwoche 52 für alle patientenberichteten Endpunkte unter 70 % sind, so dass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Weiter führt der G-BA aus, dass konkrete Angaben zu den Rücklaufquoten zu den jeweiligen Studienvisiten für die patientenberichteten Endpunkte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnten.</p> <p>Der pU stellt nachfolgend in Tabelle 10 die Rücklaufquoten und in Tabelle 11 die Anwendung von multiplen Imputationen für den primären Endpunkt, die wesentlichen (key) sekundären Endpunkte, weitere sekundäre Endpunkte und die Endpunkte zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die pivotale und die supplementäre Kohorte tabellarisch dar. Die Darstellung erfolgt für primäre (einarmige) Analyse zur Woche 66 (=Behandlungsdauer 52 Wochen), zur Woche 52 und die placebo-kontrollierte Behandlungsphase nach 14 Wochen Behandlung mit Setmelanotid (Woche 14). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung der multiplen Imputation auf den primären Endpunkt, und die key sekundären Endpunkte beschränkt war. Für alle weiteren Endpunkte war die Anwendung von multipler Imputation nicht präspezifiziert, fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Darstellung der Rücklaufquoten (Tabelle 10) zur Woche 66 bestätigte für die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität Rücklaufquoten $\geq 70\%$.</p>	<p>Für die Ergebnisse der einarmigen Studienphase bestehen somit erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der durchgeführten Auswertungen. Insbesondere lassen sich Unklarheiten hinsichtlich des einarmigen Designs und in Bezug auf Imputationsverfahren zum Ersetzen fehlender Werte feststellen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der placebokontrollierten Studienphase zu Studienwoche 14 berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studienphase werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den primären Endpunkt und den wesentlichen (key) sekundären gewichtsbezogenen Endpunkt betrug die Rücklaufquote zur Woche 66 jeweils 23 von 28 in der Analyse berücksichtigten pivotalen Patienten mit BBS, was einem Anteil von 82,1% entspricht (Tabelle 10). Für die Datenerhebung zur Woche 52 war die korrespondierende Rücklaufquote für beide Endpunkte mit 22 von 28 (78,6%) geringfügig niedriger jedoch oberhalb 70%. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Rücklaufquoten auch für die weiteren in Modul 4 dargestellten gewichtsbezogenen Endpunkte (z.B. BMI, BMI-z) oberhalb 70% lagen, da diese auf den Endpunkt Körpergewicht zurückgreifen.</p> <p>Für die beiden präspezifizierten Endpunkte zum Hunger unter Berücksichtigung von pivotalen Patienten ohne kognitive Einschränkungen (N=14) betrug die Rücklaufquote zur Woche 66 11 von 14 Patienten, was einem Anteil von 78,6% entsprach (Tabelle 10). Für die Datenerhebung zur Woche 52 war die korrespondierende Rücklaufquote für beide Analysen mit 9 von 14 (64,3%) geringer als 70%. Hieraus folgt, dass die Rücklaufquoten für beiden in Tabelle 10 dargestellten Endpunkte zum Hunger aber auch alle weiteren Endpunkte zum Hunger zur Woche 66 $\geq 70\%$ war und somit für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung qualifizierten.</p> <p>Auch für die in der Analyse berücksichtigten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrug die Rücklaufquote zur Woche $\geq 70\%$ (Tabelle 10). Für den IWQOL betrug die Rücklaufquote 12 von 15 (80,0%), den PedsQL von 14 von 16 (87,5%) und den EQ-5D-5L von 23 von 30 (76,7%) der qualifizierenden Patient der pivotalen Kohorte.</p> <p>Zusammenfassend bestätigten die in Tabelle 10 enthaltenen Angaben, dass die Rücklaufquoten für Analysen zu den Endpunktkategorien Körpergewicht, Hunger und gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Woche 66 unter Berücksichtigung der pivotalen Kohorte einheitlich $\geq 70\%$ waren. Im Gegensatz hierzu betrug die Rücklaufquote für alle Analysen zur Woche 66 für die supplementäre Kohorte 0% (Tabelle 10). Dieser fehlende Rücklauf für alle Endpunkte zur Woche 66 und Woche 52 ist plausibel und ergibt sich</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unmittelbar aus dem Studiendesign für die supplementäre Kohorte, welche erst nach Einschluss des letzten Patienten der pivotalen Kohorte aufgenommen wurde.</p> <p>Ergänzend zu den in Tabelle 10 dargestellten Rücklaufquoten enthält Tabelle 11 Angaben zum korrespondierenden Anteil von multiplen Imputationen für die berücksichtigten Endpunkte. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung von multiplen Imputationen zur Woche 66 bzw. Woche 52 für den primären Endpunkt und die wesentlichen (key) sekundären Endpunkte präspezifiziert war. Für alle sonstigen Endpunkte war eine Anwendung von multiplen Imputationen nicht präspezifiziert und wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Für den primären Endpunkt und den wesentlichen (key) gewichtsbezogenen Endpunkt wurden zur Woche 66 für 5 von 28 Patienten fehlende Werte mit multipler Imputation ersetzt. Für die beiden wesentlichen (key) sekundäre Endpunkte zum Hunger wurden zur Woche 66 für 3 von 14 Patienten fehlende Werte mit multipler Imputation ersetzt (Tabelle 11).</p> <p>In der Nutzenbewertung führt der G-BA weiterhin aus, dass in Zusammenhang mit der präspezifizierten Analyse der doppel-blinden placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Woche 14 keine eindeutigen Angaben zu Rücklaufquoten, zum Umgang mit fehlenden Werten, zur Anwendung von multipler Imputation und zur Anwendung von Rubin's Rule identifiziert werden konnten.</p> <p>Der pU erläutert, dass zur Woche 14 der Ersatz von fehlenden Werten durch multiple Imputationen präspezifiziert war, wobei die methodische Vorgehensweise vergleichbar der Vorgehensweise für die primäre (einarmige) Analyse war.</p> <p>Allerdings ist festzuhalten, dass die Rücklaufquote zur Woche 14 für Analysen mit Bezug zum Körpergewicht und Hunger für Patienten der pivotalen und der supplementären Kohorte</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
<p>jeweils 100% betrug (Tabelle 10). Eine Notwendigkeit zur Anwendung von multiplen Imputationen und von Rubin's Rule zur Woche 14 bestand nicht (Tabelle 11).</p> <p>Tabelle 10: Rücklaufquoten für patientenrelevante Endpunkte für die pivotale und supplementäre Kohorte zur Studienwoche 14, 52 und 66</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th rowspan="2">Kohorte</th> <th colspan="3">Rücklaufquote n/N (%)</th> </tr> <tr> <th>Woche 14</th> <th>Woche 52</th> <th>Woche 66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Primärer Endpunkt</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anteil Personen (in %) mit einer Reduktion des Körpergewichts $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Personen mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS-Population</td> <td>Pivotal</td> <td>na Endpunkt Woche 52</td> <td>22/28 (78,6%)</td> <td>23/28 (82,1%)</td> </tr> <tr> <td>Supplementär</td> <td>na Endpunkt Woche 52</td> <td>0/5 (0%)</td> <td>0/7 (0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wesentliche (key) sekundäre Endpunkte</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Änderung des mittleren Körpergewichts (kg, %) bei Personen mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline in der FAS-Population</td> <td>Pivotal</td> <td>na Endpunkt Woche 52</td> <td>22/28 (78,6%)</td> <td>23/28 (82,1%)</td> </tr> <tr> <td>Supplementär</td> <td>na Endpunkt Woche 52</td> <td>0/5 (0%)</td> <td>0/7 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei</td> <td>Pivotal</td> <td>na Endpunkt Woche 52</td> <td>9/14 (64,3%)</td> <td>11/14 (78,6%)</td> </tr> </tbody> </table>					Endpunkt	Kohorte	Rücklaufquote n/N (%)			Woche 14	Woche 52	Woche 66	Primärer Endpunkt					Anteil Personen (in %) mit einer Reduktion des Körpergewichts $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Personen mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	22/28 (78,6%)	23/28 (82,1%)	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/5 (0%)	0/7 (0%)	Wesentliche (key) sekundäre Endpunkte					Änderung des mittleren Körpergewichts (kg, %) bei Personen mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline in der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	22/28 (78,6%)	23/28 (82,1%)	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/5 (0%)	0/7 (0%)	Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	9/14 (64,3%)	11/14 (78,6%)
Endpunkt	Kohorte	Rücklaufquote n/N (%)																																											
		Woche 14	Woche 52	Woche 66																																									
Primärer Endpunkt																																													
Anteil Personen (in %) mit einer Reduktion des Körpergewichts $\geq 10\%$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Personen mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	22/28 (78,6%)	23/28 (82,1%)																																									
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/5 (0%)	0/7 (0%)																																									
Wesentliche (key) sekundäre Endpunkte																																													
Änderung des mittleren Körpergewichts (kg, %) bei Personen mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline in der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	22/28 (78,6%)	23/28 (82,1%)																																									
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/5 (0%)	0/7 (0%)																																									
Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	9/14 (64,3%)	11/14 (78,6%)																																									

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Personen ≥ 12 Jahren der FAS-Population	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/3 (0%)	0/4 (0%)	
Anteil Personen mit BBS ≥ 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score ≥ 25 % zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB)	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	9/14 (64,3%)	11/14 (78,6%)	
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	0/3 (%)	0/4 (0%)	
Sekundäre Endpunkte					
Durchschnittliche Veränderung des Körpergewichts bei Personen ≥ 12 Jahre zur Woche 14	Pivotal	29/29 (100%)	na Endpunkt Woche 14	na Endpunkt Woche 14	
	Supplementär	7/7 (100%)			
Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 14 verglichen zur Baseline bei Personen ≥ 12 Jahre	Pivotal	14/14 (100%)			
	Supplementär	5/5 (100%)			
Endpunkte für gesundheitsbezogene Lebensqualität					
IQWOL	Pivotal	na	9/15 (60,0%)	12/15	
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	na	na	
PedsQL	Pivotal			12/16 (75,0%)	14/16 (87,5%)
	Supplementär		na	na	
EQ-5D-5L	Pivotal		19/30 (63,3%)	23/30 (76,7%)	
	Supplementär		na	na	
NA: not applicable.					

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Quelle: Darstellung Rhythm Pharmaceuticals Inc. [10]				
Tabelle 11: Anzahl multipler Imputationen und Beobachtungen für patientenrelevante Endpunkte für die pivotale und supplementäre Kohorte zur Studienwoche 14, 52 und 66				
		Anzahl Imputationen/Beobachtungen		
Endpunkt	Kohorte	Woche 14	Woche 52	Woche 66
Primärer Endpunkt				
Anteil Personen (in %) mit einer Reduktion des Körpergewichts ≥ 10 % zur Studienwoche 52 versus Baseline (ATB) für Personen mit BBS oder AS ≥ 12 Jahre der pivotalen Kohorte der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	6/22	5/28
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	5/0	7/0
Wesentliche (key) sekundäre Endpunkte				
Änderung des mittleren Körpergewichts (kg, %) bei Personen mit BBS ≥ 12 Jahre zur Studienwoche 52 vs. Baseline in der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	6/22	5/29
	Supplementär	na Endpunkt Woche 52	5/0	7/0
Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei Personen ≥ 12 Jahren der FAS-Population	Pivotal	na Endpunkt Woche 52	5/9	3/11
	Supplementär	na	3/0	4/0

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		Endpunkt Woche 52							
Anteil Personen mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score \geq 25 % zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB)	Pivotal	na	5/9	3/11					
	Supplementär	na	3/0	4/0					
Sekundäre Endpunkte									
Durchschnittliche Veränderung des Körpergewichts bei Personen \geq 12 Jahre zur Woche 14	Pivotal	0/29	na	na	na	na	na	na	na
	Supplementär	0/7							
Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 14 verglichen zu Baseline bei Personen \geq 12 Jahre	Pivotal	0/14	na	na	na	na	na	na	na
	Supplementär	0/5							
Endpunkte für gesundheitsbezogene Lebensqualität									
IQWOL	Pivotal	na	na	na	na	na	na	na	na
	Supplementär	Keine Imputation							
PedsQL	Pivotal	Keine Imputation	na	na	na	na	na	na	na
	Supplementär								
EQ-5D-5L	Pivotal	Keine Imputation	na	na	na	na	na	na	na
	Supplementär								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hunger und Daily Hunger Questionnaire (DHQ)</p> <p>In der Nutzenbewertung verweist der G-BA darauf, dass der Endpunkt aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Unklarheiten in der Operationalisierung in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Erwiderung Rhythm: Die Entwicklung und Validierung des Fragebogens inklusive Festlegung des Schwellenwertes von 25% 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 [11]. Hinsichtlich der Festlegung eines Schwellenwertes für intra-personelle Unterschiede des Hunger Scores resultierte aus umfangreichen psychometrischen Untersuchungen ein Unterschied von 25% gegenüber der Baseline als geeigneter Schwellenwert.</p> <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 Setmelanotid 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 Setmelanotid. Der gewählte Zeitpunkt der Datenerhebung ist somit plausibel und unterstützte eine valide, reproduzierbare und nicht-</p>	<p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde täglich, abhängig von einer vorhandenen kognitiven Einschränkung anhand der Fragebögen „Daily Hunger Questionnaires“ mittels Selbsterhebung bzw. „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“ per Fremderhebung durch Betreuungspersonen, erhoben.</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 des BBS 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. Dies schränkt die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Fragebögen ein. Zudem bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verzerrte Dokumentation des morgendlichen Hungers und eine standardisierte Verabreichung von Setmelanotid.</p> <p>Als wesentliche (key) sekundäre Endpunkte waren folgende Analysen präspezifiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil Personen mit BBS \geq 12 Jahre mit einer Verbesserung des durchschnittlichen Daily Hunger Score \geq 25 % zur Studienwoche 52 der offenen Behandlungsphase versus Baseline (ATB) 2. Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 52 verglichen zu Baseline bei Personen \geq 12 Jahre <p>Als weiterer sekundärer Endpunkt war präspezifiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Durchschnittliche Verbesserung des Daily Hunger Score zu Studienwoche 14 verglichen zu Baseline (PCPB) bei Personen \geq 12 Jahre <p>Die jeweiligen Analysen erfolgten einheitlich für die pivotale Kohorte mit Patienten \geq 12 Jahren ohne kognitive Einschränkungen.</p> <p>Wie in Tabelle 10 dargestellt betrug die Rücklaufquote für beide wesentliche (key) Endpunkte zur Woche 66 versus Baseline (ATB) \geq 78,6% (11/14) und für den sekundären Endpunkt zur Woche 14 14/14 (100%). Die tatsächliche Rücklaufquote für beide Endpunkte lag somit oberhalb dem für die Nutzenbewertung relevanten Schwellenwert. Wie im SAP präspezifiziert wurden die fehlenden Werte zur Woche 66 durch Anwendung von multipler Imputation ergänzt, zur Woche 14 bestand keine Notwendigkeit für eine Anwendung multipler Imputation (Tabelle 10,11).</p> <p>Eine Berücksichtigung von Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder $<$ 12 Jahre in der Bewertung des Endpunktes Hunger war nicht Gegenstand des Zulassungsverfahrens und konnte aufgrund der unterschiedlichen berücksichtigten Fragebogeninstrumente und</p>	<p>von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt.</p> <p>Für die placebokontrollierte Studienphase liegen nur Ergebnisse des „Daily Hunger Questionnaires“ vor. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote ($<$ 70 %) aller patientenberichteten Endpunkte und Unklarheiten bezüglich der verwendeten statistischen Methoden können die vorgelegten Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodik der Datenerhebung in Verbindung mit den geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll vorgenommen werden. Verfügbare Daten sind im Abschnitt 14 des CSRs zur Woche 66 bzw. Woche 52 verfügbar [2,7].</p> <p>Die Ergebnisse für die zuvor genannten Ausprägungen des Endpunktes Hunger zur Woche 66 bei pivotalen Patienten mit BBS \geq 12 Jahren ohne kognitive Einschränkungen sind zusammenfassend in Tabelle 5 und Tabelle 7 dargestellt. Die Ergebnisse bestätigten eine statistisch signifikante Verbesserung zur Woche 66 versus Baseline (ATB). Weitere Ergebnisse zur Veränderung des Hungers während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase zur Woche 14 versus Baseline (PCPB) sind in Tabelle 4-87 dargestellt, der Zeitverlauf für Patienten mit Randomisierung in den Placebo- und den Setmelanotid Behandlungsarm ist in Abbildung 4-5 von Modul 4 dargestellt. In ihrer Gesamtheit unterstützen die vorgelegten Daten die Einschätzung, dass Setmelanotid bereits nach kurzer Behandlungsdauer zu einer deutlichen und statistisch signifikanten Reduktion des Hungers führt, die bis zum Studienende zur Woche 66 anhielt.</p>	
<p>Nichtberücksichtigung von Patienten mit kognitiven Einschränkungen bei der Datenerhebung für den Daily Hunger Questionnaire</p> <p>In der Nutzenbewertung verweist der G-BA auf Unklarheiten in Zusammenhang mit der Anwendung des Daily Hunger Questionnaire bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen. Der G-BA merkt an, dass kognitive Einschränkungen vom pU nicht näher definiert waren und kein Vorgehen zur Einordnung und Diagnose von kognitiven Einschränkungen identifiziert werden konnte. Die Anzahl der Personen \geq 12 Jahre ohne kognitive Einschränkung und mit ausgefülltem Daily Hunger Questionnaire betrug 7 (31,8 %) für Personen im Setmelanotid-Behandlungsarm und 12 (54,5 %) im Placebo-Behandlungsarm. Weiter führt der G-BA aus, dass</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung in der Zeile darüber verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>es sich bei dem Endpunkt „Hunger“ um ein subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene handelt. Das anhaltende Hungergefühl und die fehlende Kontrolle des Hungergefühls geht mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher. Dennoch fehlt in der Operationalisierung des Endpunkts die Darlegung der durch das Hungergefühl bedingten Beeinträchtigung, z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität. In Verbindung hiermit leitet der G-BA starke Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung und der statistischen Methoden ab.</p> <p>Der pU bestätigt, dass der Daily Hunger Questionnaire bei Patienten ohne kognitiven Einschränkungen angewandt wurde. Dies waren für die primäre (einarmige) Analyse von Patienten mit BBS \geq 12 Jahren der pivotalen Kohorte insgesamt 14 Patienten.</p> <p>Die Untersuchungen von möglichen neurokognitiven Einschränkungen erfolgten mit dem Wechsler Adult Intelligence Scale-fourth edition (WAIS-IV) für erwachsene Patienten und dem Wechsler Intelligence Scale for Children-fifth edition (WISC-V) für pädiatrische Patienten. Für Ergebnisse zum WAIS-IV und WISC-IV zur Untersuchungen von erwachsenen und pädiatrischen Patienten wird auf die Tabellen 14.2.21.1 und 14.2.21.2 [2] verwiesen.</p> <p>Entsprechend den Studienunterlagen lag eine mögliche Nichtberücksichtigung von Patienten aufgrund von neurokognitiven Einschränkungen im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes. Hierfür war keine formale Diagnose oder die Anwendung von verbindlichen objektiven Schwellenwerten oder Kriterien für eine Nichtberücksichtigung aufgrund von neurokognitiven Einschränkungen erforderlich. (CSR RM-493-023; Seite 66, Fußnote). Diese patientenindividuell orientierte Einordnung von möglichen kognitiven Einschränkungen durch den Prüfarzt ist unmittelbar plausibel aufgrund der hohen Studienanforderungen, welche eine regelmäßige und strukturierte Beantwortung der Fragen zum Hunger zur gleichen Tageszeit und für drei Ausprägungen (stärkster Hunger, durchschnittlicher Hunger und Hunger am Morgen) erforderten. Es war nicht Zielsetzung Daten zur kognitiven Beeinträchtigung bei</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit BBS zu erheben sondern lediglich festzustellen, ob die Patienten kognitiv in der Lage sind, den Daily Hunger Questionnaire wie im Studienprotokoll festgelegt, anzuwenden. In diesem Kontext ist zu erwarten, dass eine patientenindividuelle Einschätzung der aufgabenbezogenen kognitiven Einschränkungen durch den jeweiligen Prüfarzt zur Baseline eine valide Vorgehensweise ist, die der Anwendung eines fixen Schwellenwertes oder sonstigen vergleichbaren Verfahren vorzuziehen ist.</p> <p>Untersuchungen zum Endpunkt Hunger und dessen Auswirkung auf den Endpunkt Lebensqualität und die Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten sind nicht verfügbar. Jedoch ist festzuhalten, dass für die Endpunkte Hunger und Lebensqualität in der primären Analyse gleichgewichtete klinische Effekte auftraten.</p>	
<p>Möglichkeit der Aufhebung der Verblindung aufgrund von Hautfarbveränderungen bei Behandlung mit Setmelanotid während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die doppel-blinde placebo kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer darauf verwiesen, dass bei 13 von 22 Patienten (59,1%) mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm Hautfarbveränderungen als Nebenwirkung der Haut auftraten. Im Gegensatz hierzu wurden bei keinem Patienten im Placebo-Behandlungsarm Hautfarbveränderungen als Nebenwirkung festgestellt. Der Gemeinsame Bundesausschuss sieht darin die Möglichkeit, dass die Verblindung für die Personen und das Prüfpersonal durchbrochen wurde.</p> <p>Hautfarbveränderungen sind eine bekannte Nebenwirkung bei Behandlung mit Setmelanotid, die sich aus dem Wirkmechanismus des Medikamentes ergibt. Es besteht daher grundsätzlich keine Möglichkeit vollständig auszuschließen, dass die beobachteten Hautfarbveränderungen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der aktiven Behandlung mit Setmelanotid assoziiert waren und die betroffenen Patienten einen entsprechenden Zusammenhang vermuteten. Dem pU sind jedoch keine Hinweise bekannt, dass dies zu einer Verzerrung der Studienergebnisse für die untersuchten Endpunkte während der placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer führte. Auch ist eine mögliche Verzerrung für die objektiven gewichtsbezogenen Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z auszuschließen. Ebenso lässt die Rücklaufquote für beide Behandlungsarme zur Woche 14 nicht auf eine Verzerrung schließen.</p>	
<p>Methodische Anmerkungen zur Anwendung von multipler Imputation und Rubin's rule.</p> <p>Der G-BA führt aus, dass gemäß dem Statistischen Analyseplan (SAP) keine Imputationen für fehlende Datenpunkte durchgeführt werden sollten. Lediglich für die Durchführung der primären (einarmligen) Analyse zur Studienwoche 52 und der diesbezüglichen Einreichungen zur Zulassung bei der FDA wurden multiple Imputationen im SAP präspezifiziert und durchgeführt. Diese Vorgehensweise berücksichtige, dass zum Zeitpunkt der primären Analyse durch das angewendete Studiendesign (siehe Abbildung 1) noch nicht für alle Personen Daten zur Studienwoche 52 unter aktiver Behandlung vorlagen. Weiterhin verweist der G-BA auf Unklarheiten in Zusammenhang mit der Begründung und Durchführung von multiplen Imputationen und der Anwendung von Rubin's rule.</p> <p>Die Notwendigkeit und Vorgehensweise zur Durchführung von multiplen Imputationen in Zusammenhang mit der primären (einarmligen) Analyse war im SAP präspezifiziert und erläutert [9]. Grundsätzlich war präspezifiziert, dass keine Substitution von fehlenden Werten vorgenommen wurde. Ausnahme von dieser Regel waren fehlende Werte von ausgewählten Endpunkten von Patienten mit Randomisierung in den Placebo-Behandlungsarm.</p>	<p>Für die Ergebnisse der einarmigen Studienphase bestehen somit erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Studiendesigns und der durchgeführten Auswertungen. Insbesondere lassen sich Unklarheiten hinsichtlich des einarmigen Designs und in Bezug auf Imputationsverfahren zum Ersetzen fehlender Werte feststellen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vergleichenden Daten der placebokontrollierten Studienphase zu Studienwoche 14 berücksichtigt. Die Daten der einarmigen Studienphase werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multiple Imputationen bezogen sich auf Patienten mit initialer Randomisierung in den Placebo Behandlungsarm und späterer Berücksichtigung in der primären (einarmigen) Analyse. Hierbei erfolgten multiple Imputationen für Patienten mit weniger als 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid zur Studienwoche 52, dem Zeitpunkt des NDA filings. In Verbindung mit multiplen Imputationen wurde erwartet, dass die Notwendigkeit für multiple Imputationen nur für eine Minderheit der randomisierten Patienten bestand. Angaben zur Handhabung von multiplen Imputation für die primäre (einarmige) Analyse im SAP sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SAP, 3.10. Missing, unused, and spurious data In general, there will be no substitutions made to accommodate missing data points. All data recorded on the CRF will be included in data listings that will accompany the CSR. ○ SAP, 3.10.1. Analyses of Patients Who were Initially Randomized into Placebo Arm with Less than ~1 Year of Data at Time of NDA Filing. By nature of the study design (as introduced above in Section 1.2), a small percentage of patients who are randomized into the placebo arm may have less than ~52 weeks of setmelanotide treatment by the timing of the primary analysis (when the last patient enrolled has completed Period 2). Hence, the primary analysis will include a multiple imputation (MI) model (SAS PROC MI) that will be used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. The final multiple imputed datasets will be analyzed using Rubin’s rule (with SAS PROC MIANALYZE) <p>In Zusammenhang mit der primären (einarmigen) Analyse bestätigt der pU, dass multiple Imputationen sowohl zur Woche 52 als auch zur Woche 66 angewandt wurden. Detaillierte</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angaben zum Anteil Patienten mit multipler Imputation für den primären Endpunkt, wesentliche (key) sekundäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 11 dargestellt. Weiterhin bestätigt der pU, dass multiple Imputationen unter Anwendung von Rubin's Rule durchgeführt wurden.</p> <p>Mögliche fehlende Werte zur Studienwoche 14 waren ebenfalls Gegenstand von möglichen multiplen Imputationen wobei ein vergleichbarer Algorithmus zur Anwendung kam. Allerdings erfolgten zur Studienwoche 14 für keinen präspezifizierten Endpunkt multiple Imputationen, da zu diesem Zeitpunkt keine fehlenden Werte auftraten. Die vom G-BA angemerkten entsprechenden Hinweise im BBS Report [3] auf mögliche Imputationen zur Studienwoche 14 (siehe beispielhaft Tabelle 23 BBS Report [3]) und Verweis auf die Anwendung von Rubin's Rule sind daher als hypothetische Anmerkung zu verstehen, die nur von Bedeutung sind, falls tatsächlich fehlende Werte auftreten. Dies war jedoch nicht der Fall. Angaben zur Handhabung von multiplen Imputation zur Woche 14 im SAP sind:</p> <ul style="list-style-type: none">○ 3.10.3. Approach on Missing Value in ~14-Week Placebo-Controlled, Double-Blinded Period (Period 1) Patients may have missing values in Period 1 for many reasons such as drop out, early discontinuation, missed visits, or AEs etc. Missing values in this period will be imputed with a similar MI approach as 52 week analysis as defined in the primary imputation approach. <p>However, as this analysis revolves around 14 week timepoint, VC3 will be the focus of the imputation model. VC1, VC2, and VC3 will used in the multiple imputation model (SAS PROC MI) for 14 week timepoint with treatment group as a class factor. A sensitivity analysis may be conducted based on treatment failure approach on the missing value imputation for this period as appropriate.</p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Während die multiple Imputation eine nützliche und in der wissenschaftlichen Literatur etablierte Strategie für die Analyse von Datensätzen mit fehlenden Werten ist, erlaubt die Anwendung von Rubin's Rule eine Vereinfachung dieses Verfahrens. Während die multiple Imputation einen Ersatz von einzelnen fehlenden Werte ermöglicht, wird bei der Strategie der multiplen Imputation nach Rubin jeder fehlende Wert durch eine Reihe von plausiblen Werten ersetzt, die die Unsicherheit über den richtigen zu imputierenden Wert darstellen. Die Inferenz der multiplen Imputation umfasst dabei drei verschiedene Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Imputations- oder Auffüllphase: Die fehlenden Daten werden m-mal aufgefüllt, um m vollständige Datensätze zu erzeugen.2. Analysephase: Die m vollständigen Datensätze werden mit statistischen Standardanalysen ausgewertet.3. Pooling-Phase: Die Ergebnisse aus den m vollständigen Datensätzen werden kombiniert, um inferentielle Resultate zu generieren.	
<p>Verzerrungspotential und mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung für die randomisierte placebo-kontrollierte Behandlungsphase</p> <p>Der G-BA weist für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase ein hohes Verzerrungspotential aus und begründet dies mit einer mangelhaften Aufbereitung der Ergebnisse, so dass eine ergebnisgesteuerte Aufbereitung der Daten nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der randomisierten placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie O23</p> <table border="1" data-bbox="174 427 1310 718"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Verblindung adäquat</th> <th>ITT adäquat</th> <th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th> <th>Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte</th> <th>Verzerrungspotential</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>Unklar¹⁾</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> <td>Niedrig</td> </tr> <tr> <td>Körpergewicht</td> <td>Unklar¹⁾</td> <td>Ja</td> <td>Unklar²⁾</td> <td>Ja³⁾</td> <td>Hoch</td> </tr> <tr> <td>BMI(-z)</td> <td>Unklar¹⁾</td> <td>Ja</td> <td>Unklar²⁾</td> <td>Ja³⁾</td> <td>Hoch</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Unklar¹⁾</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>Unklar³⁾</td> <td>Hoch</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Das Verblindungsvorgehen wird als adäquat eingeschätzt. Allerdings traten bei 13 von 22 (59 %) Personen im Interventionsarm Hautfarbveränderungen während der RCT-Phase auf. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass die Verblindung durch die erzeugte Hautfarbveränderung für Person und Prüfpersonal durchbrochen worden ist. Bei Mortalität, Körpergewicht und BMI(-z) besteht kein erhöhtes Verzerrungspotential, da diese objektiv erhobene Endpunkte sind.</p> <p>²⁾ Die Aufbereitung der Ergebnisse wird als mangelhaft bewertet, sodass die Wahl der eingereichten Analysen für die Nutzenbewertung als nicht nachvollziehbar bewertet wird und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Wenn fehlende Daten zur Studienwoche 14 vorlagen, wurde (scheinbar) ein Modell zur multiplen Imputation für Personen angewendet, die weniger als 14 Wochen unter Beobachtung waren. Die Anzahl der fehlenden Daten ist unklar. Die Auswertungsmethode des Konfidenzintervalls unterscheidet sich je nach Anzahl der fehlenden Daten. Es ist unklar, ob das etwaige Vorgehen zu einer Überschätzung des Behandlungseffektes führen kann. Weitere Informationen finden sich in Kapitel 4.2.</p> <p>³⁾ Laut Studienbericht hatten 34 der 52 Personen im Sicherheitsset insgesamt 61 schwerwiegende Protokollverletzungen. Diese beziehen sich vor allem auf die fehlende Durchführung von geplanten Erhebungen im Rahmen von Visiten.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Der pU ist der Auffassung, dass für die placebo-kontrollierte Behandlungsphase eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. In der Analyse zur Woche 14 wurden alle in den Placebo- und den Setmelanotid-Behandlungsarm randomisierten Patienten berücksichtigt. Die vorgelegten Analysen erfolgten wie präspezifiziert für Patienten mit BBS ≥ 12 Jahre und unter besonderer Beachtung der in Tabelle 3 des SAP [9] als “primary“, “key secondary“ und “secondary“ definierten Endpunkte. Weiterhin war die Rücklaufquote für Patienten mit Randomisierung in die placebo-kontrollierte Studienphase 100%, eine</p>	Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential	Mortalität	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig	Körpergewicht	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch	BMI(-z)	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch	Unerwünschte Ereignisse	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Hoch	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 14-wöchigen randomisierten und placebokontrollierten Behandlungsphase der Studie RM-493-023.</p> <p>Das Verzerrungspotential der placebo-kontrollierten Behandlungsphase wird auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Unsicherheiten der randomisierten Behandlungsphase entstehen vor allem durch für</p>
Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential																										
Mortalität	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig																										
Körpergewicht	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch																										
BMI(-z)	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch																										
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ¹⁾	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Hoch																										

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendung von multiplen Imputationen und Rubin's Rule war nicht erforderlich. Die Vorgehensweise bei der Datenerhebung und Datenanalyse erfolgte in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und SAP, Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung waren nicht erkennbar.</p> <p>In Verbindung mit dem umgesetzten ITT Prinzip verweist der G-BA auf auftretende Hautfarbveränderungen bei Patienten im Setmelanotid Behandlungsarm wodurch die Verblindung für das Studienpersonal durchbrochen ist. Der pU kann die Möglichkeit einer Aufhebung der Verblindung bei Patienten mit Randomisierung in den Setmelanotid Behandlungsarm nicht sicher ausschließen verweist jedoch darauf, dass diese Nebenwirkungen keine Auswirkungen auf gewichtsbezogene Endpunkte haben sollte und dass die Rücklaufquote zur Woche 14 bei 100% lag.</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass die Dauer der doppel-blinden Behandlungsphase auf 14 Wochen begrenzt wurde, um die Anzahl von möglichen Studienabbrechern in Verbindung mit der Nebenwirkung Hyperpigmentierung in beiden Behandlungsarmen gering zu halten, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätte. Bei einer deutlichen Verlängerung dieser initialen Behandlungsphase war nicht auszuschließen, dass dies zu einer Erhöhung der Rate der Studienabbrecher hätte führen könnte.</p> <p>Alle Faktoren zusammengenommen schließt der pU eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung zur Woche 14 und zur Woche 66 für alle Endpunkte aus.</p>	<p>das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende vergleichende Studiendauer.</p> <p>Des Weiteren führen auch die geringe Fallzahl und die fragliche Wahl der Auswertungsmethodik dazu, dass keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens von Setmelanotid vorgenommen werden kann.</p>

Angaben zu Prävalenz und Patientenzahlen

In Zusammenhang mit Angaben des pU zur Größe des Anwendungsgebietes führt das IQWiG aus, dass die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet sind und dass die Obergrenze der Prävalenz des BBS nicht mit Quellen belegt ist, da die berücksichtigte Quelle "Orphanet [12] diese nicht mit weiteren Quellen belegt hat.

Der pU bestätigt, dass die Obergrenze der Prävalenz Orphanet entnommen wurde und nicht mit Quellen belegt ist. Wie vom IQWiG angemerkt ist der pU ebenfalls der Auffassung, dass die Angaben zur Prävalenz des Anwendungsgebietes mit Unsicherheit behaftet sind. Ursache hierfür ist wie in Modul 3 dargestellt in erster Linie die geringe Qualität der wissenschaftlichen Literatur zur Epidemiologie von BBS, welche lediglich kleine Untersuchungen unter Berücksichtigung

Im aktuellen Dokument sind keine Quellen vorhanden.ung von kleinen Fallzahlen umfasst, die bereits vor längerer Zeit durchgeführt wurden. Auch besteht die Möglichkeit, dass neue diagnostische Verfahren und die Charakterisierung von weiteren genetischen Varianten in Ergänzung zur klinischen Diagnostik in den kommenden Jahren zu Anpassungen der Prävalenz im Anwendungsgebiet führen könnten. Allerdings besteht zum jetzigen Zeitpunkt keine Möglichkeit begründet abzuschätzen, welche Anpassung der Prävalenz im Anwendungsgebiet dies zur Folge haben könnte.

Dies vorausgeschickt kann der pU seinerseits die vom IQWiG vorgeschlagene Spanne für die Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet nicht nachvollziehen, da das IQWiG keine Quellen für die vorgeschlagene Spanne benennt.

Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers zur Untergrenze der Personen mit BBS liegen 3 Publikationen zugrunde, die sich auf teils über 50 Jahre alte Studien beziehen. Da verschiedene Genotypen des BBS zu dieser Zeit vermutlich noch nicht bekannt waren, ist die angegebene Untergrenze potentiell unterschätzt. Den Schätzungen zur Obergrenze legt der pharmazeutische Unternehmer Informationen aus Orphanet zugrunde. Da zu diesen Informationen keine Quellen genannt werden, ist auch die Obergrenze der Prävalenzspanne mit Unsicherheiten behaftet.

Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der BBS-Patientinnen und -Patienten mit Adipositas bzw. unkontrolliertem Hungergefühl. Die der genannten Publikation zugrundeliegenden Erhebungen sind ebenfalls mehrere Jahrzehnte alt, weshalb eine Übertragbarkeit auf die heutige Zielpopulation fraglich ist. Zudem ist unklar, inwieweit die Angaben der Publikation auch Patientinnen und Patienten umfassen, die nicht adipös sind, aber ein unkontrolliertes Hungergefühl zeigen. Aus den genannten Gründen wird anstelle eines Einzelwertes mit einer Spanne für den Anteil adipöser Patientinnen und Patienten kalkuliert.

Daraus ergeben sich insgesamt geringfügige Abweichungen von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Anteil stationäre Verordnungen

In Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet merkt das IQWiG an, dass der pU keine Angaben zu einer möglichen Aufteilung der Behandlung auf den stationären und ambulanten Sektor macht.

Der pU bestätigt an dieser Stelle, dass Setmelanotid nicht im stationären Sektor zur Anwendung kommt. Einzige denkbare Ausnahme sind Patienten mit einer erforderlichen stationären Behandlung. Aufgrund fehlender Daten ist keine Angabe möglich, ob diese Situation in der Regelversorgung auftritt.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Rythm Pharmaceuticals, Inc.

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

1. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). A phase 3 trial of Setmelanotid (RM-493), a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, in Bardet-Biedl syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) patients with moderate to severe obesity. Final CSR. 24.8.2021.
2. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). Section 14 (Tables). 16.April 2021
3. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. BBS Report. Report on the effects of Setmelanotid in patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS) from trial RM-493-023. 9.11.2022.
4. Redaktionelle Änderungen
5. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GA, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859-68
6. Haqq A, Chung, W., Dollfus, H., Iqbal, A., Martos-Moreno, G., Poitou, C., Yanovski, J., Malhotra, S., Miller, P., Yuan, G., Forsythe, E., Clement, K., Argente,. Supplement to: Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alstrom syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12).
7. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. Clinical Study Report (CSR). Section 14 (Tables). 01. December 2020.
8. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-023. EMA cover letter on variation type 2. 04. October 2021.
9. Rhythm Pharmaceuticals Inc. RM-493-022. Statistical Analysis Plan (SAP). Long Term Extension Trial of Setmelanotid (RM-493) for patients who have completed a trial of Setmelanotid for the treatment of obesity associated with genetic defects upstream of the MC4 receptor in the leptin-melanocortin pathway. 04.04.2019
10. Rhythm Pharmaceuticals Inc. The number of imputed or observed BBS patients. 29. August 2023.
11. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Dossier of evidence supporting the use of the daily hunger questionnaire to evaluate hunger among patients with rare genetic disorders of obesity. 2017
12. Orphanet. ORPHA:110. Bardet-Biedl-Syndrom. 2022. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3244&Disease_Search_diseaseGroup=Bardet-Biedlsyndrome&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Bardet-Biedl-syndrome&title=Bardet-Biedl%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3244&Disease_Search_diseaseGroup=Bardet-Biedlsyndrome&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Bardet-Biedl-syndrome&title=Bardet-Biedl%20syndrome&search=Disease_Search_Simple). Zugriff 19. Dezember 2022. 2022.

5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	24.08.2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Katrin Knerr-Rupp Brucknerstraße 1 55127 Mainz* *Ab dem 1.09.2023 erreichen Sie uns unter der neuen Firmenanschrift: Isaac-Fulda-Allee 24, 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für Setmelanotid (Imcivree®) für das neue Anwendungsgebiet Bardet-Biedl-Syndrom von Rhythm Pharmaceuticals Inc. veröffentlicht [1]. Imcivree® ist für folgende Anwendungsgebiete 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 Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.</p> <p>Da es sich hierbei 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 handelt, legt der G-BA in seiner Nutzenbewertung keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest. 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>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spezifisch aus dem deutschen Versorgungsalltag in der Nutzenbewertung zu beleuchten.	
Umfassende Information aller Teilnehmenden <u>vor</u> der mündlichen Anhörung im Sinne von Transparenz 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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)
S.14, 35 und S. 15, 25	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.3.2 Morbidität nimmt der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung eine Beurteilung hinsichtlich der Eignung von Endpunkten vor. Endpunkte werden dabei hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität bewertet. Bei den Endpunkten „Körpergewicht“ und „Body Mass Index“ findet sich unter dem Punkt „Patientenrelevanz“ der folgende Hinweis:</p> <p><i>„Anthropometrische Parameter können – insbesondere bei Kindern mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifeste extremer Adipositas – als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein frühmanifestes, zentrales Merkmal des BBS 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>Dessen unbenommen wäre die Erhebung von weiteren Morbiditätsendpunkten wünschenswert gewesen, die die Auswirkungen der Adipositas auf die Patientinnen und Patienten zeigen können (wie z. B. Schmerz, Körperliche Belastbarkeit, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten).</p> <p>Zum Ende der kontrollierten Studienphase zu Woche 14 konnten statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo gezeigt werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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)
	Novo Nordisk bittet den G-BA um Klarstellung, welche evidenzbasierte Grundlage hierzu vorhanden ist, dass solche anthropometrischen Parameter insbesondere bei Kindern mit charakteristischer, krankheitsbedingter, frühmanifestester extremer Adipositas als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden.	Generell bleibt jedoch die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Körpergewichts in Anbetracht des hohen Ausgangsgewichts zu Studienbeginn fraglich.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Setmelontid, 15.08.2023 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf

5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid (Imcivree)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Index (BMI) als einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet und für die Nutzenbewertung heranzieht (1).</p> <p>Adipositas stellt eine chronische Multisystem-Erkrankung dar, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Infolge des kausalen Zusammenhanges zwischen Adipositas und zahlreichen Komorbiditäten, kann eine Gewichtsreduktion viele dieser Komorbiditäten verhindern oder reduzieren (4).</p> <p>Der Endpunkt Hüftumfang wird dagegen in der Nutzenbewertung aufgrund einer vom G-BA als nicht-gegeben bezeichneten Patientenrelevanz nicht berücksichtigt (1).</p> <p>Neben der Bestimmung des BMI spielt jedoch auch das Fettverteilungsmuster zur Beurteilung der Adipositas und des damit einhergehenden metabolischen und kardiovaskulären Gesundheitsrisikos eine bedeutende Rolle, wobei zur Beurteilung dieser viszeralen Fettmasse ebenfalls die Messung des Taillenumfangs herangezogen wird (5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beiden Endpunkte Körpergewicht als auch BMI sollten aus Sicht von Lilly auch in weiteren AWG, zumindest bei Vorliegen von extremer Adipositas oder entsprechenden Komorbiditäten als patientenrelevant betrachtet werden.</p>	<p>im Rahmen standardisierter Messungen jeweils in dreifacher Wiederholung zu jeder Visite erhoben.</p> <p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein frühmanifestes, zentrales Merkmal des BBS 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>Zum Ende der kontrollierten Studienphase zu Woche 14 konnten statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Generell bleibt jedoch die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Körpergewichts in Anbetracht des hohen Ausgangsgewichts zu Studienbeginn fraglich.</p> <p>Die Endpunkte „Hüftumfang“ und „Lipidprofil“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Nachweise der Eignung als Surrogat-Endpunkte für patientenrelevante Endpunkte wurden nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generell sollten auch weitere anthropometrische Messparameter bzw. Endpunkte für eine Adipositas wie Hüftumfang, Taillenumfang (6, 7) oder Taillen-Hüft-Verhältnis trotz Limitationen zur Bewertung ebenfalls in Betracht gezogen werden. So wurde z.B. der Taillenumfang als eine der geeignetsten Möglichkeiten zur Ermittlung des kardiometabolischen Risikos bezeichnet (8).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Setmelanotid
Neues Anwendungsgebiet: Bardet-Biedl-Syndrom 2023 [updated 16.08.2023. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Setmelanotid (Bardet-Biedl-Syndrom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1608 2023 [updated 23.08.2023. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6642/2023-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Setmelanotid_D-941.pdf.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro® Injektionslösung in einem Fertigpen. März 2023.
4. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. Diabetes Obes Metab. 2021;23 Suppl 1:3-16.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse Adipositas – Erwachsene. Vorbericht (vorläufige Bewertung) 2022 [updated 25.08.2023. Available from: https://www.iqwig.de/download/v21-05_leitliniensynopse-adipositas-erwachsene_vorbericht_v1-0.pdf.
6. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-89.
7. Uchai S, Andersen LF, Hopstock LA, Hjartaker A. Body mass index, waist circumference and pre-frailty/frailty: the Tromso study 1994-2016. BMJ Open. 2023;13(2):e065707.
8. Lam BC, Koh GC, Chen C, Wong MT, Fallows SJ. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. PLoS One. 2015;10(4):e0122985.

Abkürzungen:

AWG: Anwendungsgebiet

BMI: Body Mass Index

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

5.4 Stellungnahme: Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen

Datum	04.September.2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree
Stellungnahme von	<i>Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Metin Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des vom BMBF geförderten Neocyst-Konsortiums betreue ich das Register Bardet-Biedl Syndrom (Stand 4. September 2023 enthält dieses Register 176 Patienten mit BBS).</p> <p>Bereits seit 2008 kenne ich die Arbeitsgruppe Bardet-Biedl Syndrom der Selbsthilfegruppe Pro Retina und habe regelmäßig im Rahmen von Patiententreffen vorgetragen und für Fragen und Antworten zur Verfügung gestanden. Seit 2019 betreue ich das Subprojekt 2.5 Patienteneinbindung im Rahmen des Neocstprojektes und habe 2019, 2021 und 2023 Patiententage zu BBS organisiert.</p> <p>Das Kardinalsymptom Adipositas bei BBS trägt zusammen mit der Erblindung im späten Jugendlichenalter und frühen Erwachsenenalter zur Hauptkrankheitslast bei Betroffenen bei. Diese besteht vor allem im Kindesalter durch die teils stark eingeschränkte Mobilität, Körperselbst- und -fremdwahrnehmung und daraus folgende soziale Isolation und im Erwachsenenalter durch sekundäre klinische Probleme (Muskel-/Gelenkapparat, sekundäre metabolische Probleme). Insbesondere die Hilflosigkeit durch bisher fehlende Therapiemöglichkeiten (Diät, Sport, bariatrische Operationen sind in fast allen Fällen frustriert und dies ist auch in der regen Community der BBS Patienten bekannt) belastet die Einzelnen sehr, so dass die anstehende Zulassung von Setmelanotid große Erwartungen geweckt hat, dass es zumindest für ein Kardinalsymptom des BBS eine ursächliche Therapieoption gibt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Dr. Metin Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend meiner bisherigen Tätigkeit und Bekanntheit bei der BBS Community und seit Zulassung vom Setmelanotid (Imcivree) bei BBS im Jahr 2022 und Möglichkeit der Verschreibung seit April 2023 habe ich daher schon seit Ende Juni Imcivree bereits bei 17 Kindern und Erwachsenen mit BBS verordnet (Stand 4.9.2023), und kann erste, sehr vorläufige Erfahrungen und Herausforderungen hierzu rückspiegeln. Die praktische Umsetzung klappt bisher reibungslos, weitere klinische Rückmeldungen müssen sicher aufgrund der bisher kurzen Zeit von 2-3 Monaten noch abgewartet werden, auch wenn es bereits einige Rückmeldungen über Gewichtsverlust und Reduktion von Hunger gibt.</p> <p>Sicherlich stellt Setmelanotid bei BBS für die Betroffenen eine große Hoffnung dar, sollten sich die Daten aus den Zulassungstudien in der realen Anwendung bestätigen und würden zu einer erheblichen Reduktion der Krankheitslast in mehrfacher Hinsicht bei den Betroffenen beitragen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Metin Cetiner

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

König JC, Titieni A, Konrad M; **NEOCYST Consortium**. Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. *Front Pediatr*. 2018 Feb 13;6:24. doi: 10.3389/fped.2018.00024. PMID: 29497606; PMCID: PMC5819567.

Gimpel C, Bergmann C, Brinkert F, **Cetiner M**, Gembruch U, Haffner D, Kemper M, König J, Liebau M, Maier RF, Oh J, Pape L, Riechardt S, Rolle U, Rossi R, Stegmann J, Vester U, Kaisenberg CV, Weber S, Schaefer F. Nierenzysten und zystische Nierenerkrankungen bei Kindern (AWMF S2k-Leitlinie) [Kidney Cysts and Cystic Nephropathies in Children - A Consensus Guideline by 10 German Medical Societies]. *Klin Padiatr*. 2020 Sep;232(5):228-248. German. doi: 10.1055/a-1179-0728. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659844.

Büscher AK, **Cetiner M**, Büscher R, Wingen AM, Hauffa BP, Hoyer PF. Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones. *Pediatr Nephrol*. 2012 Nov;27(11):2065-2071. doi: 10.1007/s00467-012-2220-y. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22669322.

<https://www.pro-retina.de/neue-behandlungsansaeetze-fuer-das-bardet-biedl-syndrom>

<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/tp-2-5-patienteneinbindung-9358.php>

<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/durchfuhrung-von-patiententagen-und-app-entwicklung-16267.php>

**5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Charité Campus Virchow
Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie**

Datum	02.09.2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree
Stellungnahme von	<i>Rhythm Pharmaceuticals</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Basis für die Entwicklung der Behandlung der seltenen monogenen Adipositasformen (POMC-Mangel, PCSK-1 Defizienz und Leptinrezeptor Defekten) wurde von 1998 bis 2016 durch die Erstbeschreibung des POMC Mangels bei Menschen und der anschließenden grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Forschung zur gezielten Behandlung mit MC4 Rezeptor-Agonisten in der Klinik für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Charité gelegt. Als ehemalige Direktorin der Klinik möchte ich daher zur Behandlung der hypothalamisch bedingten Adipositas des BBS im Anhörungsverfahren wie folgt Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zum Wirkmechanismus:</p> <p>Bei der Therapie der Adipositas des Bardet-Biedl Syndrom (BBS) handelt es sich um eine gezielte Therapie, die auf den spezifischen Pathomechanismus der Adipositas bei dieser genetischen Erkrankung ausgerichtet ist. Es ist sowohl durch Studien im Krankheitsmodell des BBS als auch beim Menschen nachgewiesen, dass der Adipositas eine Resistenz des Leptinrezeptors zugrunde liegt (1,2,3,4). Dies führt zu einer nicht ausreichenden Funktion des zentralen Leptin-Melanocortin Regelkreis der Appetitregulation im Hypothalamus. Die Adipositas beruht somit im Wesentlichen auf einem unstillbaren Hunger der Patienten und Patientinnen, der neben der Entwicklung der schweren Adipositas weitere Beeinträchtigungen der Lebensqualität zur Folge hat (Verhaltensauffälligkeiten, Konzentrationsschwierigkeiten, erschwerte Pflege bei Kindern und eingeschränkter Kognition, Diskriminierungen).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hyperphagie und Adipositas verursachen einen Großteil der Krankheitslast des BBS. Diese Therapie ist daher grundsätzlich von anderen symptomatischen Therapieformen einer Adipositas zu unterscheiden, da es sich um eine präzise Therapie auf Basis der Kenntnis eines genetisch bedingten Funktionsverlustes handelt. Für die Leptinrezeptorresistenz, die auf genetischen Veränderungen des Leptinrezeptors beruhen, ist die Wirksamkeit von Setmelanotid nachgewiesen, die Therapie zugelassen und in Deutschland bereits erstattungsfähig. Somit stellt Setmelanotid auch beim BBS die erste Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie der hypothalamisch bedingten Hyperphagie und Adipositas dar, die anderen ungezielten Therapiemöglichkeiten einschließlich der bariatrischen Chirurgie mit potentiellen Nebenwirkungen vorzuziehen ist.</p>	
<p>Zur Studienpopulation:</p> <p>Beim BBS handelt es sich um eine ultraseltene Erkrankung mit einer Häufigkeit von von < 1:100.000. Nur in Kohorten mit einer höheren Rate an Konsanguinität werden höhere Prävalenzen beobachtet. (5,6) Die Adipositas ist das häufigste Symptom eines BBS und besteht bei > 80 % der Patientinnen und Patienten und entwickelt sich bereits in den ersten drei Lebensjahren. (7) Daher sollte es das Ziel sein eine Adipositas so früh wie möglich zu behandeln, um sekundäre Effekte, die eine Adipositas bedingen oder verstärken können (z.B. Einschränkung der Mobilität, Verhaltensstörungen, depressive Stimmungen, umweltbedingtes Ernährungsverhalten) zu vermeiden. Die Komorbidität der Adipositas unterscheidet sich zudem nicht von anderen nicht genetisch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>determinierten Adipositasformen und die mittlere Lebenserwartung ist bei BBS entsprechend verkürzt. (8) Daher ist es schwierig eine große Anzahl von geeigneten Patientinnen und Patienten für die Evaluierung der Wirksamkeit zu rekrutieren, die nicht durch die bereits langbestehende Adipositas Effekte zeigen, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren können. Die Effekte bei der sehr kleinen Kohorte der < 18 jährigen Patientinnen und Patienten in der Zulassungsstudie deuten darauf hin, dass sich bei einem Therapiebeginn in einem früheren Lebensalter möglicherweise signifikant bessere Ergebnisse erzielen lassen.</p>	
<p>Zum Studiendesign:</p>	
<p>Die in der RCT Phase erzielten Ergebnisse sind sowohl im Hinblick auf das Körpergewicht als auch auf den BMI bzw BMI-Z Score (bei Kindern) bereits signifikant. Für die anschließende offen durchgeführte Behandlungsstudie, die nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurde liegen inzwischen publizierte Ergebnisse vor, die signifikante Effekte auf die Gewichtsreduktion /BMI – Reduktion der längeren Behandlungsdauer aufzeigen unabhängig davon ob die RCT einbezogen wurde oder nicht. (9)</p>	<p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein frühmanifestes, zentrales Merkmal des BBS 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>Zum Ende der kontrollierten Studienphase zu Woche 14 konnten statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo gezeigt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Generell bleibt jedoch die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Körpergewichts in Anbetracht des hohen Ausgangsgewichts zu Studienbeginn fraglich.
Zum Symptom der Hyperphagie	
<p>Der unstillbare Hunger, der eindeutig durch den zugrundeliegenden Pathomechanismus erklärbar ist, ist bei Patientinnen und Patienten mit BBS sehr gut dokumentiert.(10) Die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Fragebögen ist dadurch eingeschränkt, dass Hunger ein hochgradig subjektives Gefühl ist und daher von einer hohen Variabilität zwischen den Probanden ausgegangen werden muss. Auch eine intraindividuelle Variabilität spielt eine Rolle, da z.B. der Wunsch nach Essen in sozialer Gemeinschaft nicht eindeutig von Hunger getrennt wird bzw andere umweltbedingte Faktoren z.B. Essen aus Langeweile nicht von Hunger getrennt werden. Je älter die Probanden sind desto schwieriger lassen sich in der Wahrnehmung gebahnte Verhaltensweisen von Hunger trennen. Diese Unsicherheiten tragen in unserer Erfahrung dazu bei, dass Patientinnen und Patienten Fragebögen nicht oder nicht vollständig beantworten. Dennoch sollte die Hyperphagie in der Nutzenbewertung nicht außer Acht gelassen werden, da sie einen signifikanten Anteil an der Krankheitslast des BBS hat.</p>	<p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde täglich, abhängig von einer vorhandenen kognitiven Einschränkung anhand der Fragebögen „Daily Hunger Questionnaires“ mittels Selbsterhebung bzw. „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“ per Fremderhebung durch Betreuungspersonen, erhoben.</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 des BBS 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. Dies schränkt die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Fragebögen ein. Zudem bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt.</p> <p>Für die placebokontrollierte Studienphase liegen nur Ergebnisse des „Daily Hunger Questionnaires“ vor. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote (< 70 %) aller patientenberichteten Endpunkte und</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unklarheiten bezüglich der verwendeten statistischen Methoden können die vorgelegten Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.
<p>Behandlungssetting:</p> <p>Da es sich bei dem BBS um eine Multisystemerkrankung und bei der Therapie um einen völlig neuen Therapieansatz handelt sollte die Indikationsstellung, Behandlung und potentielle Therapieabbrüche durch multidisziplinäre und altersübergreifende Teams erfolgen (11), um eine möglichst valide Einschätzung der Indikation und des Behandlungserfolgs zu erzielen. Hierbei sollte die Expertise von Endokrinologen für die Behandlung der genetischen Formen der Adipositas, die Expertise für die nephrologischen Erkrankungen und für die Sehbeeinträchtigungen gewährleistet sein.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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>Seite 16 Zeile 17</p> <p>Seite 17 Zeile 14</p>	<p>Anmerkung: <i>Der Endpunkt „Hunger“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund Limitationen der Operationalisierung nicht dargestellt.</i></p> <p>Der Endpunkt „Hunger“ sollte in der Nutzenbewertung trotz Einschränkung durch die geringe Ausfüllrate des Questionnaire aufgrund der hohen Patientenrelevanz betrachtet werden.</p> <p>Die Relevanz für Patienten und Care-giver ist durch neue Publikationen erneut belegt und kann daher nicht außer Acht gelassen werden. (12,13)</p> <p>Die Darlegung von Beeinträchtigung in Alltagsaktivitäten oder die Beeinträchtigung der Lebensqualität sind kein Ersatz für die Beschreibung der Intensität der Hyperphagie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dokumentation des Hunger-Score mit den in der Studie verwendeten Fragebögen sollte für die erstattungsfähige Behandlung verbindlich sein.</p>	<p>Der Endpunkt „Hunger“ wurde täglich, abhängig von einer vorhandenen kognitiven Einschränkung anhand der Fragebögen „Daily Hunger Questionnaires“ mittels Selbsterhebung bzw. „Prader-Willi Syndrome Food Problem Diary“ per Fremderhebung durch Betreuungspersonen, erhoben.</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 des BBS 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. Dies schränkt die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Fragebögen ein. Zudem bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt.</p> <p>Für die placebokontrollierte Studienphase liegen nur Ergebnisse des „Daily Hunger Questionnaires“ vor. Aufgrund der niedrigen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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)
		Rücklaufquote (< 70 %) aller patientenberichteten Endpunkte und Unklarheiten bezüglich der verwendeten statistischen Methoden können die vorgelegten Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.
S.33 Tabelle 13	<p>Anmerkung:</p> <p>Die signifikant größere Reduktion des Körpergewichts und des BMI-Z scores von < 18 jährigen Patientinnen und Patienten sollte erwähnt werden.</p>	<p>Zum Ende der kontrollierten Studienphase zu Woche 14 konnten statistisch signifikante Reduktionen des Körpergewichts, des BMI und des BMI-z-Scores unter Setmelanotid gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Generell bleibt jedoch die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Körpergewichts in Anbetracht des hohen Ausgangsgewichts zu Studienbeginn fraglich.</p>
S.37 Zeile 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Das BBS <u>scheint</u> insgesamt eine sehr seltene, heterogene und progredient verlaufende Erkrankung zu sein.</p> <p>Diese Formulierung impliziert eine nicht ausreichende Sicherheit, die jedoch durch die Literatur gegeben ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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>Zeile 17</p> <p>Zeile 21</p>	<p>Das BBS <u>ist</u> eine sehr seltene, heterogene und progredient verlaufende Erkrankung.</p> <p>Anmerkung: Adipositas ist <u>eine der vielschichtigen möglichen</u> Ausprägungen laut Beales-Kriterien (siehe Tabelle 18).</p> <p>Diese Formulierung lässt die Wertung offen, dass die Adipositas eine untergeordnete Rolle für die Krankheitslast darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Adipositas <u>ist</u> das ist das häufigste Symptom des BBS mit einer hohen Krankheitslast. (1)</p> <p>Anmerkung: Eine der <u>markantesten</u> Folgen des BBS sind die kognitiven Einschränkungen, welche <u>für einen Großteil</u> der Personen in der vorliegenden Studie zutrafen.</p> <p>Der Begriff markant ist nicht zutreffend, da in der Literatur bis zu 60%</p>	<p>Das BBS zeigt ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild. Es liegen neben der Adipositas weitere das Körpergewicht modifizierende Krankheitsmanifestationen vor. Die multigenetische Erkrankung führt zu einer Vielzahl weiterer Symptome wie Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus, Depressionen oder geistigen Einschränkungen, welche alle das Körpergewicht beeinflussen könnten.</p> <p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein frühmanifestes, zentrales Merkmal des BBS 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>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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 Patientinnen und Patienten durch kognitive Einschränkungen betroffen sind. Zudem sind die kognitiven Einschränkungen meist nicht validiert. Die Annahme von kognitiven Einschränkungen kann auch durch die Stigmatisierung aufgrund von Verhaltensstörungen und der schweren Adipositas mitbedingt sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein häufiges Symptom bei BBS sind heterogene kognitive Einschränkungen, welches in der vorliegenden Studie bei 42% der Patientinnen und Patienten vorlagen. (Tabelle 10, S.29/30)</p>	
S 40 Zeile 12	<p>Anmerkung</p> <p>Als eine Nebenwirkung des Medikaments treten Hautverfärbungen auf, die die Verblindung der behandelten Person und des Prüfpersonals aufgehoben haben könnten. Obwohl es sich bei den Endpunkten Körpergewicht und BMI(-z) um Endpunkte mit einer standardisierten Erhebung handelt, wird das Verzerrungspotential für diese Endpunkte auf Basis der eingereichten Auswertungen <u>insgesamt als hoch angesehen.</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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>Die unvermeidbare Steigerung der Pigmentierung der Haut beginnt zwar in den ersten Therapiemonaten ist aber in ihrem Ausprägungsgrad stark abhängig von der Stärke der anderweitig genetisch bedingten Pigmentierung. In der kurzen RCT Phase ist es unwahrscheinlich, dass eine so signifikante Pigmentierung auftritt, dass es zu einem hohen Verzerrungspotential kommt. (14)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als eine Nebenwirkung des Medikaments kann eine verstärkte Pigmentierung und Naevusbildung erfolgen. In der RCT Phase sind diese jedoch wahrscheinlich noch nicht so stark ausgeprägt, dass sich hieraus ein starkes Verzerrungspotential für die Endpunkte Körpergewicht bzw BMI ergibt.</p>	
S 41 Zeile 15	<p>Anmerkung</p> <p>Auf Basis der eingereichten Daten, der Wahl der Auswertungsmethodik und der geringen Fallzahl kann der Effekt von Setmelanotid nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Unbenommen der Frage, ob die vergleichende Studiendauer ausreichend für das BBS ist, bleibt die klinische Relevanz der unter Setmelanotid beobachteten Senkung des BMI unklar. Der zu Studienbeginn massiv erhöhte BMI bleibt auch nach Studienwoche 14 auf einem hohen Niveau.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

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>Aufgrund der geringen Fallzahl und der vorliegenden Methodik sollte die Behandlung zunächst auf interdisziplinäre Teams mit nachgewiesener Erfahrung in der Behandlung genetischer Adipositasformen und des BBS beschränkt werden, um einen raschen Erkenntnisgewinn anhand größerer Fallzahlen zu erzielen.</p>	<p>Das Verzerrungspotential der placebokontrollierten Behandlungsphase wird auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Unsicherheiten der randomisierten Behandlungsphase entstehen vor allem durch für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende vergleichende Studiendauer.</p> <p>Des Weiteren führen auch die geringe Fallzahl und die fragliche Wahl der Auswertungsmethodik dazu, dass keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens von Setmelanotid vorgenommen werden kann.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Melluso A et al: Bardet Biedl Syndrome: Current perspectives and clinical outlook
Therapeutics and Clinical Risk Management 2023;19 115–132
- (2) Seo S, et al . Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling.
Hum Mol Genet. 2009;18(7):1323–1331.
- (3) Engle SE et al. Cilia Signaling and Obesity Semin Cell Dev Biol. 2021; 110: 43–50.
- (4) Muhajid S et al The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl
Syndrome Clinic Population J Clin Endocrinol Metab, May 2018, 103(5):1834–184
- (5) Farag TI et al. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. Clin Genet.
1989;36(6):463–464.
- (6) Moore SJ et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in
newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am J Med Genet A.
2005;132A(4):352–360.
- (7) Pomeroy J et al., Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity
syndrome Pediatric Obesity. 2021;16:e12703
- (8) Baig S et al. : Adipose tissue function and insulin sensitivity in syndromic obesity of Bardet-
Biedl syndrome International Journal of Obesity (2023) 47:382 – 390
- (9) Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4
receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a
multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label
period. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:859–868
- (10) Forsythe E: Burden of hyperphagia and obesity in Bardet–Biedl syndrome: a multicountry
survey Orphanet Journal of Rare Diseases (2023) 18:182
- (11) Lazareva J et al: An evaluation of setmelanotide injection for chronic weight management in
adult and pediatric patients with obesity due to Bardet–Biedl syndrome Expert Opinion On
Pharmacotherapy 2023, Vol. 24, No. 6, 667–674
- (12) Forsythe et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children
and adult patients with Bardet–Biedl syndrome: phase 3 trial results Orphanet Journal of
Rare Diseases (2023) 18:12
- (13) Ervin C.: Interview-Based Patient- and Caregiver-Reported Experiences of Hunger and
Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in Bardet-Biedl Syndrome Adv Ther
(2023) 40:2394–2411

- (14) Kanti V. et al. A Melanocortin-4 Receptor Agonist Induces Skin and Hair Pigmentation in Patients with Monogenic Mutations in the Leptin-Melanocortin Pathway *Skin Pharmacol Physiol* 2021;34:307–316

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Setmelanotid (Imcivree)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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 15. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Setmelanotid (Imcivree) von Rhythm Pharmaceuticals Inc. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Setmelanotid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor-Mangel. In seiner Nutzenbewertung weist der G-BA in der zusammenfassenden Dokumentation Vorteile bei der Änderung des Körpergewichts und der Änderung des BMI auf Basis der Daten aus der 14-wöchigen RCT-Phase in der zulassungsbegründenden Studie aus. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt Verbesserung des Lipidprofils nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der</p>	<p>Die Endpunkte „Hüftumfang“ und „Lipidprofil“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Nachweise der Eignung als Surrogat Endpunkte für patientenrelevante Endpunkte wurden nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Setmelanotid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. September 2023
von 14:00 Uhr bis 15:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Caesar

Herr Schmeil

Herr Dr. Touchot

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Essen:**

Herr Dr. Cetiner

Angemeldete Teilnehmende des **Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie:**

Frau Prof. Dr. Grütters-Kieslich

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

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Bocuk

Frau Wagenschieber

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, wir kommen zum zweiten Teil der Anhörung des heutigen Tages. Wir sprechen jetzt über Setmelanotid zur Anwendung bei BBS ab 6 Jahren, eine Orphan-Bewertung. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals, als weitere pharmazeutische Unternehmen Novo Nordisk und Lilly, Herr Dr. Cetiner von der Kinderklinik 2 der Uniklinik Essen hat eine Stellungnahme abgegeben, ebenso Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich vom Charité Campus Virchow, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Professor Dr. Schönemark, Herr Dr. Caesar, Herr Schmeil und Herr Dr. Touchot, für die Uniklinik Essen Herr Dr. Cetiner, für den Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Hartmann – Fragezeichen –, für Lilly Deutschland Frau Dr. Bocuk und Frau Wagenschieber und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in unsere beliebte Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke Ihnen für die Gelegenheit, dass ich Ihnen kurz zum Einsatz von Setmelanotid bei Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom berichten kann. Ich werde mich dabei auf vier Punkte konzentrieren: zum Wirkprinzip Stellung nehmen, zur Erkrankung, auf die Bedeutung der Behandlungseffekte von Imcivree Setmelanotid für die Patienten gemäß unserer pivotalen Studie und auf Langzeitdaten eingehen.

Erlauben Sie mir bitte eingehend die Bemerkung, dass wir den Beschluss des G-BA ausdrücklich begrüßen, Setmelanotid auch in diesem Einsatzgebiet auf die Ausnahmeliste des Ausschusses der Erstattung der sogenannten Lifestyle-Medikamente zu setzen. Ich beginne mit einer Vorstellung der von Ihnen oder bzw. auch von uns eingeladenen Personen. Da wäre einmal Herr Prof. Dr. Matthias Schönemark von der SKC-Beratungsgesellschaft. Er ist Arzt und Gesundheitsökonom aus Hannover. Dann haben wir Herrn Dr. Nicolas Touchot, International Market Actors Lead bei Rhythm Pharmaceuticals, Herrn Dr. Manfred Caesar von STAATZ BDMS, der Rhythm in der Herstellung unterstützt und der zu Fragen des Dossiers sowie zu den Studien entsprechend unserer Produktentwicklung Stellung nimmt. Mein Name ist Hans Schmeil, ich bin der Geschäftsführer bei Rhythm Pharmaceuticals Germany GmbH.

Das Bardet-Biedl-Syndrom ist eine syndromale Erkrankung, die durch einen Defekt in einem der mittlerweile 27 beschriebenen Bardet-Biedl-Gene ausgelöst werden kann und von dem nur sehr wenige Patienten in Deutschland betroffen sind. Fallen bei dieser rezessiv vererbten Erkrankung beide Allele des Gens aus, kommt es in der Folge zu einer Reihe medizinischer Auffälligkeiten. Häufig kommen Patienten mit sechs Fingern oder sechs Zähnen zur Welt, und etliche von ihnen weisen auch eine mentale Retardierung sowie einen Hypogonitismus auf. Dazu kommt bereits in der kindlichen Entwicklung in der Regel eine progrediente Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit und die Notwendigkeit einer Nierentransplantation.

Gemäß Literatur, aber auch übereinstimmender Berichte der betroffenen Patienten leiden diese jedoch am stärksten unter dem permanenten, nicht stillbaren und starken Hungergefühl, was dazu führt, dass ein Großteil dieser Patienten bereits in der Kindheit schwer übergewichtig ist, was sich in der weiteren Folge zunehmend verschlimmert. Man muss sich das so vorstellen, dass diese Patienten bereits im Alter von zwei Jahren nicht selten 20 Kilogramm wiegen, das entspricht dem Gewicht eines Sechsjährigen, und durch einen extremen Bodymaßindex von 40 und mehr auffallen können. Hyperphagie ist nicht nur eine der wesentlichen Beeinträchtigungen des Lebens dieser Patienten, die den ganzen Tag an nichts anderes als an die nächste Nahrungsaufnahme denken können und deren Nahrungssuchverhalten mitunter ungewöhnliche Formen annimmt. Sie sind oft sozial isoliert, können kaum einer geregelten Ausbildung nachgehen und sind in der Regel nicht berufstüchtig. 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 herum und erleiden weitere Komorbiditäten.

Kürzlich wurde beispielsweise beschrieben, dass ein großer Teil dieser Patienten eine ausgeprägte Leberverfettung aufweist. Nachdem sich die Diagnosestellung mitunter um viele Jahre verzögert, durchlaufen diese Patienten in der Regel eine lange Historie unterschiedlicher Behandlungen und Unterstützung, ohne dass es eine nennenswerte Kontrolle der Erkrankung zu verzeichnen gibt. Hierzu gehören auch die bei Adipositas üblichen angewandten Strategien zur Gewichtsreduktion, Änderung des Essverhaltens, Diäten, körperliche Aktivität. Diese scheitern bei fast allen dieser Patienten, da sie nicht an der Ursache des Problems ansetzen.

Mit Setmelanotid, zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls durch Funktionsverlust mutationsbedingten CSP1- und Leptinrezeptormangel sowie beim Bardet-Biedl-Syndrom liegt nun erstmals eine kausale Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Form der Adipositas vor. Hierbei wirkt Setmelanotid als Agonist des Melanocortin-4-Rezeptors und korrigiert den Funktionsverlust des MCTA-Stoffwechselweges, sodass eine Kontrolle von Hunger und Sättigung wieder ermöglicht wird.

In der klinischen Zulassungsstudie RM-493-023 und der laufenden Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 hat sich Setmelanotid als hochwirksam und sicher erwiesen. Es bewirkt eine starke und anhaltende Reduktion des Hungers und des Körpergewichts bzw. des BMI und des BMI-Z-Scores in allen Altersgruppen. Dazu konnte Setmelanotid einen Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Verfügbare Langzeitdaten von Patienten mit erfolgreich beendeter Studie RM-493-023 und Einschuss in die Anschlussstudie RM-493-022 bestätigen die Wirkung von Setmelanotid über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Eine Responderanalyse mit 30 Patienten aus den Phase-II- und -III-Studien, die eine Reduktion des Körpergewichts von mindestens 10 Kilogramm bzw. eine Reduktion des BMI-Z-Scores von mindestens 0,3 erreicht hatten, kam zu dem Ergebnis, dass nach 12 Monaten 23 von 30 Patienten entsprechend 76 Prozent bzw. 19 von 19 Patienten entsprechend 100 Prozent dieses Ziel erreicht hatten, nach 36 Monaten immerhin noch 50 bzw. 71 Prozent.

Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Setmelanotid sind in der Regel transient, mild und klinisch gut beherrschbar. Im Vordergrund stehen eine Hyperpigmentierung der Haut sowie der Haare und lokale Reaktionen in der Einstichstelle. Die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Lebenssituation der Patienten unter Setmelanotid ermöglicht eine zurückgewonnene soziale Teilhabe und die Verbesserung der Lebensqualität im Allgemeinen. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass mit Setmelanotid auch für Bardet-Biedl-Patienten eine Behandlung zur Verfügung steht, die die Adipositas kausal behandelt, einen nachhaltig günstigen Effekt auf das Hungergefühl hat, das Körpergewicht hochsignifikant senkt, sicher und einfach anzuwenden ist und den betroffenen Patienten Lebensqualität zurückgibt und wieder eine Teilhabe am Leben ermöglicht. – Ich danke Ihnen damit für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Grüters-Kieslich und Herrn Dr. Cetiner. Vielleicht können Sie uns einmal eine allgemeine Einschätzung geben, wie bei Ihnen die derzeitigen klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit BBS sind? Wir haben gerade einiges zum Krankheitsverlauf und zum Krankheitsbild gehört. Wie schätzen Sie vorliegend aus klinischer Sicht die Aussagekraft des Endpunktes Hunger ein? Wir hatten hier den Hunger-Score, der als Fragebogen eingesetzt worden ist. Was könnte man da möglicherweise alternativ zugrunde legen? Dazu hätte ich gerne eine allgemeine Einschätzung. Vielleicht fangen wir mit Ihnen an, Frau Professor Grüters-Kieslich.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Die Einschätzung des individuellen Hungergefühls ist schwierig, und wir haben keine validen Messinstrumente, die Anforderungen, die wir sonst an Messinstrumente haben. Es ist aber eindeutig, dass diese Patienten einen unstillbaren Hunger haben. Das ist in dieser Studie herausgekommen, das ist auch bei den anderen Patienten mit Störungen im Leptin-Melanocortin-Pathway so. Diese Patienten fallen am Anfang den Eltern mehr durch das gestörte Appetit-Hunger-Gefühl auf als durch das Körpergewicht. Diese Eltern schildern sehr eindrucksvoll, dass sich die Kinder nicht einmal während eines Kindergeburtstags auf das Spielen konzentrieren können, sondern nur um das Essen oder den Kuchen herumschleichen. Es ist so, dass manche Eltern Vorhängeschlösser für die Kühlschränke kaufen, um sie für ältere Kinder unzugänglich zu machen. Das ist wirklich schwierig mit Fragebögen zu messen.

Bei dem Bardet-Biedl ist es noch schwieriger als bei den anderen Entitäten, für die das Setmelanotid schon zugelassen ist, weil eine relativ große Anzahl von Patienten auch kognitive Einschränkungen hat bzw. sich vielleicht durch das so lange bestehende Suchtverhalten, was das Essen angeht, sich nicht mehr selber einschätzen kann. Das ist wirklich krankhaft. Das hat nichts mit unseren sonstigen Menschen mit Adipositas zu tun, die auch immer essen wollen und Hunger haben. Das lässt sich klinisch komplett unterscheiden. – Aber vielleicht kann Herr Cetiner das noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne, Herr Cetiner.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Vielleicht noch einleitend: Es war möglich, das Medikament etwa ab April, Mai zu verschreiben. Ich beschäftige mich schon sehr lange mit diesem Bardet-Biedl-Syndrom, auch wissenschaftlich, schon sehr viel länger, als es die Firma, glaube ich, gibt. Es ist so, dass ich befürchtet habe, dass sich relativ viele Patienten an mich wenden werden, und ich kenne diese Problematik schon sehr lange. Ich glaube, es gibt zwei wichtige Aspekte. Diese schwere Übergewichtigkeit ist extrem. Das ist nicht nur ein bisschen übergewichtig, und sie fängt auch sehr früh an. Das ist sicherlich ein Riesenproblem, was das Bardet-Biedl-Syndrom, glaube ich, besonders macht.

Was man immer bedenken muss, ist, dass die zusätzlich noch andere Baustellen haben. Die erblinden irgendwann im jugendlichen Alter. Manche haben Nierenprobleme. Das heißt, wissenschaftlich gesehen gelten sie als Modellerkrankung, weil sie so interessant sind, weil so viele verschiedene Organsysteme betroffen sind. Aber für den Patienten selber ist das ein Riesenproblem. Ich habe – weil Sie nach den konkreten Erfahrungen fragen – im Juni angefangen, Patienten mit Setmelanotid zu behandeln. Das sind bis Stand jetzt 19 Patienten, im Oktober folgen weitere vier, fünf. Das liegt aber sicherlich nicht daran, dass es so viele davon gibt, sondern weil sie mich schon seit über zehn Jahren kennen und wir sie überregional schon seit dieser Zeit betreuen. Das ist ein Riesenproblem für diese Patienten, weil es keinen Arzt gibt, noch nicht einmal mich, der alle Aspekte des Bardet-Biedl-Syndroms perfekt betreuen kann, weil sie einfach so viele Problemfelder haben.

Was ich aber sagen kann, sind die ersten Erfahrungen. Ich habe letzte Woche die ersten drei zur Verlaufskontrolle gesehen. So etwas wie „ich verliere Gewicht“ gab es vorher nicht. Diesen Verlauf gab es nicht. Ich kenne eine Patientin, die jetzt erwachsen ist, 25 Jahre alt. Sie hat alles durch inklusive zwei Magenverkleinerungsoperationen und wiegt immer noch

150 Kilogramm, was mir zeigt, dass, sage ich mal, dieser grundlegende Defekt derart zentral liegen und sein muss, dass er praktisch alles andere overruled.

Der Hungeraspekt ist deshalb so schwierig, weil es weder die Patienten noch die Eltern anders kennen. Sie wissen nicht, wie es anders ist. Ich sage manchmal im Vergleich, das muss man sich wie ein Auto auf der Autobahn vorstellen, und das Gaspedal ist voll durchgedrückt. Sie können nicht selber entscheiden, vom Gaspedal zu gehen. Am Ende muss man sagen, es ist ein irrsinniges Leid für diese Patienten, die sich in so einer Art Hilflosigkeit damit ergeben, weil es bisher keine Option gab. Man muss sagen, das ist keine Kleinigkeit. Mit dieser Intervention besteht zumindest in einem Aspekt dieser Erkrankung das erste Mal für diese Patienten Licht am Ende des Tunnels.

Nur als Beispiel, was einem im Alltag begegnet: Ich habe im August zwei Geschwister gesehen, einen Jungen und ein Mädchen, der Junge sechs, das Mädchen fünf Jahre alt, und beide sitzen im Rollstuhl, nicht, weil diese Erkrankung prinzipiell eine neurologische Erkrankung ist, sondern weil sie derart übergewichtig sind, dass sie nicht mehr ans Laufen kommen. Den Jungen durfte ich behandeln, weil er sechs Jahre alt ist, das Mädchen geht noch nicht, weil sie fünf Jahre alt ist. Das ist vielleicht etwas, was zukünftig kommt. Es macht in der Medizin wenig Sinn, zu warten, bis sie sechs sind, um dem Problem zu begegnen, wenn das Problem schon mit einem oder zwei Jahren loslegt. Aber da müssen wir noch auf die entsprechenden Daten warten. Aber das ist schon ein grundlegendes Problem, sodass man zumindest die Option hat, diese Kinder damit zum Laufen zu bekommen. Das ist ein Durchbruch, der ganz toll wäre.

Ich glaube, auch für uns Ärzte wird erst mit der Wirkung klar, unter welchem Druck die gesamten Familien stehen, weil erst dann klar wird, dass sie zum ersten Mal eine Erleichterung erfahren, die sich nicht nur auf das Kind, sondern auf das gesamte System drum herum bezieht. Ich weiß, es gibt diese politischen Einordnungen und diese Einordnungen im Lifestyle-Bereich. Wenn man die Patienten medizinisch kennt, muss man da etwas grinsen, weil das so ziemlich das Gegenteil von Lifestyle ist. Unter Lifestyle verstehe ich etwas, was man sich aussucht, und das ist das Gegenteil von Aussuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Freu Teupen und danach Herrn Hastedt. Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu dem Endpunkt Hunger. Ich meine, es ist sehr individuell, wie Sie gesagt haben, aber das ist beim Schmerz letztendlich auch so. Es ist hochindividuell, wie Schmerz empfunden wird. Ich habe die Kritik an der Stelle nicht ganz verstanden, warum der nicht eingesetzt werden kann. Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die Frage ist, ob bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen der Prader-Willi-Food-Problem-Diary eingesetzt wurde oder ob die auch diesen Hungerfragebogen bekommen haben in Fremdbeurteilung. Das wäre uns wichtig. Dann hätten wir noch eine Frage zu dem Endpunkt der Relevanz des Hüftumfangs, vielleicht an die Experten. Der wurde nicht als per se patientenrelevant gesehen, auch beim Problem der Operationalisierung, wo es nicht so schwierig ist. Wie sehen Sie das in Ihrer Praxis? Ist der auch für etwas ältere Patienten relevant? Vielleicht können Sie etwas dazu sagen. Den Waist-to-Hip-Ratio haben wir nicht, aber vielleicht noch etwas zu dem Endpunkt Hüftumfang. Das wäre uns wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beginnen wir mit dem pU.

Herr Dr. Caeser (Rhythm Pharmaceuticals): Fangen wir mit dem Endpunkt Hunger an. Der Endpunkt Hunger wurde in der klinischen Studie unter Berücksichtigung des Daily-Hunger-Questionnaires durchgängig untersucht. Was die Hungerausprägung angeht, gibt es diese drei Formen, als da wären der morgendliche Hunger, der durchschnittliche Hunger und der stärkste Hunger. Hier wurde – ich will nicht sagen – eine Einschränkung – Aber die Patienten müssen letztendlich, wie wir von den beiden Experten gehört haben, in der Lage sein, diesen Fragebogen entsprechend auszufüllen, sodass die vorgelegten Analysen letztendlich die

Patienten ohne kognitive Einschränkungen berücksichtigen. Was den Endpunkt Hüftumfang angeht: Dieser Endpunkt wurde ebenfalls in der klinischen Studie untersucht. Wir hatten das schon bei POMC und bei LEPR. Wir würden diesen Endpunkt durchaus als relevant für die Patienten einstufen, auch eventuell für das Lebensgefühl der Patienten, aber es kam bei der Beratung mit dem G-BA für BBS heraus, dass Zweifel angemeldet wurden, dass der Hüftumfang tatsächlich ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich komme noch einmal auf den Hunger zurück, Herr Caesar. Frau Teupen hat meiner Erinnerung nach auch gefragt, wie bei denen verfahren wurde, die kognitive Einschränkungen hatten. Sie haben gerade gesagt, diesen Fragebogen konnten nur die ohne kognitive Einschränkungen ausfüllen. Ist das korrekt?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Das ist korrekt. Damit verlassen wir aber, wie wir es gesehen haben, auch auf Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA den Bereich des Endpunktes Hunger. Für Patienten mit kognitiven Einschränkungen wurde der Prader-Willi-Fragebogen angewandt. Das ist ein Fragebogen, der jedoch nicht explizit Hunger untersucht, sondern ich würde eher sagen, er geht in Richtung Hyperphagie. Die Ergebnisse sind in den Studienunterlagen verfügbar, aber wir haben den jetzt nicht extra ausgewertet oder extra analysiert, weil er nicht exakt der Endpunkt Hunger war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann jetzt zum Umfang nochmal die Kliniker.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ja, also patientenrelevant: Wenn man diese Patienten kennt, die sind dermaßen übergewichtig. Das hat für die Patienten keine Relevanz. Ob es interessant ist, das im Hinblick auf Komorbiditäten und, und, und auszuwerten, das mag alles sein. Aber patientenrelevant, wenn Sie die Patienten sehen, ist der Hüftumfang in keiner Weise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Grüters-Kieslich. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja. Ich wundere mich gerade ein bisschen, aber ich glaube, wenn Sie das so sehen, dass es für Sie keine Relevanz hat – Das ist genauso wie der BMI. Aber wenn das für Sie nicht relevant ist, dann okay.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Der BMI ist der beste Parameter schlechthin, der objektivste, den es überhaupt gibt, und ich meine, es ist einfach so: Bei diesen Patienten denken Sie nicht über die Hüftmessung nach. Egal, wo sie messen, es wird zu dick sein. Ich weiß nicht, woher das eigentlich kommt, aus welchem Bereich, aber bei diesen Patienten macht das einfach keinen Sinn. Das wäre eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme ohne Relevanz für irgendeinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, dann Frau Bickel. Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Tag! Vielleicht zunächst eine Frage an die Kliniker. Wir haben eine Frage zu den Studienergebnissen zur Änderung des Körpergewichts. In Tabelle 17 in der Nutzenbewertung ist ersichtlich, dass sich das mediane Körpergewicht im Interventionsarm und auch verglichen mit dem Kontrollarm zu Woche 14 letztlich nur um zwei Kilogramm ändert. Wie ist das aus klinischer Sicht zu bewerten? Und vielleicht auch einmal direkt und provokativ gefragt: Was nützen zwei Kilogramm Gewichtsreduktion den Betroffenen mit einem medianen Ausgangsgewicht von 120 Kilogramm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): In der Kinderheilkunde hilft Ihnen schon mal ein Kilogramm noch weniger. In der Kinderheilkunde nehmen Sie per Definition, sogar wenn Sie gesund sind, immer Gewicht zu. Das heißt, bei der Pädiatrie können Sie sich eigentlich nur an dem BMI Standard-Deviation-Score, also an der Normalwerteabweichung, orientieren. Wenn Sie das Medikament einem 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-Jährigen geben, der muss noch nicht

mal an Gewicht abnehmen. Es reicht schon, wenn er nur wächst. Dann haben Sie schon einen Erfolg, insbesondere einen Erfolg, wenn Sie das im Verlauf zu dem natürlichen Verlauf bei dieser Erkrankung sehen.

Worüber man diskutieren kann: Wie Herr Schmeil initial ausgeführt hat, ist diese Erkrankung hochkomplex. Normalerweise haben Sie ein Gen, eine Erkrankung. Hier haben Sie 27 Gene und eine Erkrankung. Das heißt, es ist kompliziert, ob das bei einem Gen besonders gut funktioniert, bei einem anderen weniger. Ob das vielleicht nur ein reines Dosisprinzip ist, lässt sich bei einer so seltenen Erkrankung für keine Menschheit einfach so beantworten. Das wird man in der Anwendung sehen. Aber das Kollektiv als Gesamtes profitiert sehr davon. Wenn ich unsere Patienten sehe, die ich, sage ich mal – – Man muss relativ vorsichtig sein. Wir haben immer gesagt, wenn er das jetzt bekommt, erwartet nicht, dass er am nächsten Morgen aufwacht und zehn Kilogramm weniger wiegt, sondern wir haben gesagt, erwartet erst einmal nicht so viel. Wir schauen einmal, damit man vor allem die Compliance erhält.

Ich muss sagen, ich bin relativ erschrocken, aber vielleicht positiv erschrocken – wir geben es erst seit Juni –, wie viel Rückmeldungen an Gewichtsverlust schon kommen. Bei den ersten Patienten, die ich letzte Woche gesehen habe, die im Schnitt einen BMI-SDS-Verlust von um 0,5 Punkte haben, also von etwa Bereichen von über 2 auf 1,5, das ist für diesen kurzen Zeitraum schon beeindruckend. Vor allem muss man sagen, das gab es noch nicht. Deshalb muss man, glaube ich, aufpassen, wenn dieser Patient 120 Kilo wiegt und er wiegt nach einem Jahr 110 Kilo, was ungefähr die Pi-mal-Daumen-Studiendaten waren, 8, 9, 10 Prozent, dann ist das ein Erfolg, den sie vorher noch nie hatten. Das gab es nicht, einmal platt formuliert: sogar mit Magenverkleinerungs-OPs. Man muss bedenken, die ziehen sowieso schon in diversen Aspekten die Spur der Verwüstung durch das Gesundheitssystem. Letztendlich wird man aber trotzdem abwarten müssen. Weil es eine seltene Erkrankung ist, kann das Wissen darüber nur so viel sein, wie es zum Stand jetzt vorliegt. Trotzdem wäre ich sehr vorsichtig zu sagen, ach, die nehmen ja nur ein Kilo oder so ab. Zumindes bei dem, was wir jetzt in der realen Welt beobachten, Stand jetzt, sehe ich das bisher deutlich erfolgreicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Cetiner. – Frau Grüters-Kieslich.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ich würde das gerne ergänzen. Im Gegensatz zur Behandlung von Patienten mit Proopiomelanocortin-Mangel oder Leptinrezeptormangel ist es hier schwieriger, weil es nicht so klassisch Hormonersatztherapie ist. Man gibt einen MC4-Rezeptor-Analog, weil es hier so ist, dass es zwar auch eine Leptinresistenz auf Rezeptor-Ebene ist, aber wie viel vom Leptinrezeptor letztendlich durch die Zilienmotilitäts- oder Zilienintegritätsstörung, muss man sagen, betroffen ist, das wissen wir nicht, weil es 27 verschiedene Gene sind.

Für BBS 1, glaube ich, kann man das ziemlich genau sagen, das sind die allermeisten Patienten. Da ist es in vitro nachgewiesen, dass es zu einer schweren Leptinrezeptorstörung kommt, und bei denen ist nichts anderes als bei den POMC- oder LEPR-Patienten zu erwarten.

Noch mal zu der Dynamik: Bei Kindern ist es der BMI-Z-Score und nicht die Kilogramm. Das ergibt sich aus der Entwicklungsphase, aber auch bei den älteren Patienten, die POMC-Patienten, die wir als Erste auf dieser Welt behandelt haben, ist es so. Es ist nicht linear, dass sie abnehmen, sondern es ist einmal mehr und dann auch mal weniger. Das können Sie auch nur dann verstehen, wenn Sie wissen, wie schwer die Essstörung dieser Patienten ist. Als wir unsere Patientin als erste auf dieser großen, weiten Welt im Rahmen eines IIT, Investigator Initiated Trial, behandelt haben, war diese Patientin völlig durcheinander, weil sie es noch nie erlebt hatte, dass sie keinen Hunger hat. Sie hat dann manchmal gegessen, weil sie dachte, sie macht irgendetwas falsch, wenn sie nichts mehr isst. Wir reden hier wirklich über ein Krankheitsbild und nicht über das, was wir sonst im Rahmen der Adipositas sehen. So ist es auch mit dem Gewichtsverhalten. Es ist nicht streng linear und hängt immer davon ab, wie viel die Patienten essen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Grüters-Kieslich. – Herr Hastedt, Sie hatten noch das Fragerecht. Ist die Frage beantwortet oder eine Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Ja, zum Teil. Vielleicht würde ich noch eine Anmerkung machen. Sie hatten sehr auf die Gewichtsteigerung, gerade bei Kindern, aufgrund des Entwicklungsstadiums hingewiesen. In den vergleichenden Studiendaten zu Woche 14 war es immerhin so, dass wir im Kontrollarm unter Placebo keine Gewichtsteigerung im Median gesehen haben. Vielleicht noch eine weitere Frage als Aufhänger, den Sie geliefert haben: Sie haben davon gesprochen, dass es ein großer Erfolg sei, wenn bei einem Ausgangsgewicht von 120 Kilogramm nach einem Jahr nur noch 110 Kilogramm auf der Waage stehen. Dafür haben wir leider keine vergleichenden Daten vorliegen. Deshalb die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die EMA hatte eine vergleichende Studiendauer von 52 Wochen explizit empfohlen, und Sie haben sich entschieden, nur 14 Wochen vergleichend zu erheben. Können Sie das bitte begründen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmeil, Sie haben sich ohnehin gemeldet.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Nein. Das trifft sich ganz gut. Ich hätte gern an Herrn Caesar verwiesen und bin dankbar dafür, dass die Frage noch einmal nachgeschärft wurde. Deshalb Herr Caesar bitte zu den Fragen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es ist richtig, dass die EMA empfohlen hatte, eine 52-wöchige placebokontrollierte Studie zu machen. Aber Ihnen ist sicher in den Unterlagen aufgefallen, dass eine der doch häufig auftretenden Nebenwirkungen eine Hyperpigmentierung der Patienten ist, sodass wir bei dem Design befürchtet hätten, dass relativ viele Dropout-Patienten auftreten, sodass wir uns am Ende praktisch für diesen dualen Ansatz entschieden haben, den schnellen Wirkeintritt und überhaupt, dass das Produkt gegenüber Standard of Care, sage ich mal, wirkt, mit der placebokontrollierten 14-wöchigen Studiendauer zu untersuchen, um alle Patienten auf die zugelassene Dosis von Setmelanotid einzustellen und dann die primäre einarmige Untersuchung für 52 Wochen durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Hastedt: Ja, das nehmen wir zur Kenntnis. Ganz klar ist mir nicht, wenn Sie sagen, dass es eigentlich keine therapeutische Alternative gibt und das Ansprechen so gut ist. Aber wenn die Krankheitslast durch das Gewicht so groß ist, ist mir trotzdem nicht ganz klar, warum man hier so übermäßig viele Dropouts erwarten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sehe ich genauso.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ganz kurz, interessanterweise, Sie wollen vielleicht in so einer Sitzung auch einmal was zum Lachen haben. Nachdem wir die ersten Patienten im Verlauf gesehen haben, haben wir intern gedacht, für viele Medikamente wäre so eine Hyperpigmentierung eigentlich ganz praktisch, weil das eine Art Compliance-Merkmal wäre, ob die Medikation eingenommen wird oder nicht, weil das so eindrücklich, sage ich einmal, in dem Sinne wäre. Wenn das für Immunsuppressiva bei Transplantierten wäre, könnten Sie entscheiden, ob das geht oder nicht, sodass ich mir schon vorstelle, dass das schwierig wird, glaube ich. Aus meiner Erfahrung – ich war nicht an dem Studiendesign beteiligt –, hebt das irgendwann sogar den Doppel-Blind-Effekt auf. Dann dürfen Sie die Patienten nicht mehr sehen, wie die aussehen. Das ist sicherlich ein berechtigter Gedanke dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Hastedt, okay?

Herr Dr. Hastedt: Ja, das nehme ich so zur Kenntnis. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel, Frau Teupen und Herr Mejda von der FB Med. Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe die Frage an die Kliniker, inwieweit im natürlichen Verlauf eine Gewichtsabnahme bei dieser Erkrankung zu erwarten ist. Wenn man nichts tut, also ohne Setmelanotid, ist es dann zu erwarten, dass es im natürlichen Verlauf zu einer Gewichtsabnahme oder bzw. keiner Gewichtszunahme kommt? Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die Daten auch für 52 Wochen nachgereicht. Ich weiß nicht, ob ich das übersehen habe, aber gibt es da Daten für den BMI nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline? Und wenn ja, wäre es gut, wenn wir die hätten.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals): Für welchen Endpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): BMI.

Frau Bickel: Für den BMI. Das verstehe ich schon, das sind dann die einarmigen Daten, aber trotzdem wäre es gut, wenn wir die im Vergleich zu Baseline hätten. – Dann höre ich erst einmal auf und habe nachher noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also zunächst an die Kliniker: Kann es passieren, wenn ich nichts tue oder die derzeitige Therapie, die keine ist, ohne den jetzt zu bewertenden Wirkstoff, dass es zu einem Stopp der Gewichtszunahme oder gar zu einer Gewichtsreduktion kommt?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Das kann ich relativ kurz und knapp beantworten. Wenn Sie die nicht an die Wand fesseln und denen nichts zu essen geben, dann passiert das nicht. Dann sind die in einem Bereich festgetackert, in dem es keinen Sinn mehr macht, das als Perzentile einzugeben, sondern Sie müssen das schon als Z-Score angeben, weil das so weit oberhalb der 99. Perzentile ist, weil Sie es sonst nicht richtig darstellen. Wenn es eine Einschränkung gibt, dann vielleicht die, dass manche dieser Patienten eine schwere Nierenbeteiligung haben, so um die 10, 20 Prozent, wenn sie dann an die Dialyse kommen. Auch diese Fälle gibt es. Dann kommt es sozusagen zum Kampf zwischen Appetitmangel unter Niereninsuffizienz und krankheitsspezifischem Übergewicht. Dann kann es sein, dass sie von ihrem BMI-Z-Score etwas heruntergehen, aber immer noch übergewichtig sind. Dass einer, sage ich einmal, in den Normalbereich kommt, habe ich nie erlebt, habe ich auch nie gehört und ist auch in sich nicht logisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Grüters genauso?

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ja, es ist irgendwo anekdotisch, so wurde das einmal kasuistisch beschrieben, aber ohne Erklärung. Es ist, wie Herr Cetiner sagt, von alleine passiert es nicht. Diese Erfahrung hat nie jemand gemacht. Auch wenn bei Patienten eine bariatrische Chirurgie gemacht wird, haben die einen Rebound, weil das Essverhalten weiterhin gestört ist. Es gibt einen Patienten, nicht mit Bardet-Biedl-Syndrom, aber mit Leptinrezeptordefekt, der ein Jahr in der Pariser Kinderklinik eingesperrt war und 800 Kalorien pro Tag bekommen hat. Der hat abgenommen. Aber als er dann wieder freigelassen wurde, so würde ich das einmal bezeichnen, hat er sehr rasch exzessiv an Gewicht zugenommen, und dieser junge Mann hat in den Neunzigerjahren Selbstmord begangen. Es ist so schwierig. Wie soll man das erklären? Es ist eine extreme Situation, in der sich die Patienten befinden.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Wenn man das noch wissenschaftlich sagen möchte, was interessant ist, es scheint praktisch der Bereich zu sein, der der entscheidendste überhaupt für Energieaufnahme und Energieabgabe ist, sodass er alle anderen Bereiche im Körper overruled, sogar die Magenfüllung und alle anderen. Das ist evolutionär gesehen schon beeindruckend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zum zweiten Teil der Frage an den pU, Daten zum BMI 52 Wochen. Herr Schönermark, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals): Ich wollte mich jetzt nicht zu den BMI-Daten äußern, das kann vielleicht Herr Caesar noch machen. Ich wollte aber jenseits aller

Anekdoten erwähnen, dass in diesem Jahr vom Guy's Hospital eine Studie an 242 Bardet-Biedl-Patienten im *Orphanet Journal* veröffentlicht wurde, und es ist die Hyperphagie. Wir dürfen nicht zu sehr auf Körpergewicht und Bodymaßindex fokussieren. Das sind gute Parameter, weil man sie objektivieren und messen kann. Aber in dieser Studie hat man die Folgen, die Kollateralschäden sozusagen dieser Hyperphagie untersucht. Über 80 Prozent, knapp 90 Prozent der Patienten beispielsweise suchen nachts, sind also nachtaktiv, weil sie an den Kühlschrank gehen und nach Essen suchen. Das hat erhebliche Auswirkungen auf den Schlaf, in der Schule, auf die Konzentrationsfähigkeit. 82 Prozent dieser Patienten verpassen wegen der Hyperphagie mehr als einen Tag in der Woche in der Schule. Das sind Kollateraleffekte, die an der Hyperphagie liegen. Ebenso sind das Körpergewicht und die Adipositas eine Folge der Hyperphagie. Deshalb ist die Fokussierung vielleicht als weitere Antwort auf Herrn Hastedt, zu sagen, na ja, was machen schon zwei Kilo in den 14 Wochen. Das ist vielleicht etwas zu eng gedacht. Das wollte ich an der Stelle nur ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei ich ausdrücklich sage, dass Herr Hastedt zum Ausdruck gebracht hat, dass das bewusst provokant formuliert ist. – Jetzt aber zu den längeren BMI-Daten. Haben Sie die? Sind sie in den nachgereichten Unterlagen enthalten, weil das bei mir in den Unterlagen auch als Mangel beschrieben wird. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Die zusätzlich übermittelten Daten waren ein Beitrag zu der Diskussion zu den Rücklaufquoten und zur multiplen Imputation. Sie waren nicht als ein Beitrag gedacht, um zusätzliche Evidenz vorzulegen; denn die Evidenz, die wir nach einer Behandlung von 52 Wochen vorgelegt haben, ist nach unserer Auffassung voll aussagefähig gewesen. Allerdings haben wir uns in der Antwort auf den primären Endpunkt, die drei wesentlichen sekundären Endpunkte und die beiden zusätzlichen sekundären Endpunkte konzentriert, also Endpunkte, die im Zusammenhang mit der multiplen Imputation von Relevanz waren.

Aber jetzt beantworte ich die Frage: Ja, diese Daten haben wir auch zum Datenschnitt 52 Wochen, und die können wir Ihnen gern zusätzlich zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Genau, weil eben immer der Z-Score erwähnt wurde. Wahrscheinlich muss man dann auch diesen BMI-Z liefern.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Wir stellen Ihnen den gern zur Verfügung. In dem Fall bekommen Sie dann die Daten zu dem Thema BMI und den BMI-Z-Score.

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Bis Freitag dann, bitte. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Eine kurze Frage: Wir haben auch keine Daten zur Lebensqualität, die verwertbar sind. Das ist sehr schade. Ich habe noch eine Frage. Uns ist die Protokolländerung von 2018 aufgefallen. Hier geht es um die GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Da schreiben Sie, dass die Fallzahl auf höchstens vier Personen mit BBS im Alter von unter zwölf Jahren eingeschränkt wurde. Wie war das über zwölf Jahre?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Würden Sie die Frage bitte noch einmal wiederholen?

Frau Teupen: Es gab die Protokolländerung. Das ist Nutzenbewertung Seite 12 vom 4. Februar 2019, dass zur Behandlung des Diabetes Mellitus GLP-1-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt werden durften – begrenzt für Kinder unter 12 Jahren. Wir wollten wissen, wie das für Patienten über 12 Jahre ist.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): In der BBL-Studie.

Frau Teupen: Ja.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): In der BBL-Studie bestand die Möglichkeit als Begleitmedikation, dass die Patienten mit GLP-1-Analoga behandelt werden können. Dafür gab es aber eine ganze Reihe an sehr engen Kriterien. Das sollte zum Beispiel keine Verordnung zum Zweck der Gewichtskontrolle sein. Es durfte keine Dosis sein, die oberhalb der Diabetes-Dosis lag, es musste drei Monate vorher eine stabile Dosis sein, es durfte keine Intention sein. Also in einem kurz zusammengefasst: Es bestand eine Möglichkeit, wenn Patienten auf GLP-1 waren, dass dies als Begleitmedikation fortgesetzt wird.

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

Frau Teupen: Unter 12? Über 12 Jahren?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Über 12. Unter zwölf: nein. Wenn ich das Label richtig erinnere, vielleicht kann mir von den Experten jemand helfen, unter 12 Jahren wären die GLP-1-Antagonisten nicht zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmeil, Sie haben sich gemeldet.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Ich würde auch gerne zu dem Punkt von Frau Teupen Stellung nehmen. Sie hatten in einem Nebensatz angerissen, dass zur Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen. Ich gehe davon aus, Sie berufen sich in Ihrer Aussage – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht mehr, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Okay, danke für den Hinweis. Geht das jetzt, wenn ich so spreche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Vielen herzlichen Dank. – Noch einmal kurz zu der Aussage von Frau Teupen, dass für die Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen. Dazu würden wir gerne kurz Stellung nehmen, weil ich vermute, die Aussage bezieht sich darauf, dass die Rücklaufquoten insgesamt nicht in dem erforderlichen Ausmaß vorlagen. Wir haben allerdings vorher in der Diskussion schon darauf hingewiesen, dass wir zum einen Patienten mit und ohne kognitive Einschränkungen haben. Wenn man sich die Subgruppe derer ohne kognitive Einschränkungen – – Wir haben auf die Schwierigkeit hingewiesen, solche Fragebögen entsprechend auszufüllen. Der Anteil der Patienten mit kognitiven Einschränkungen war vergleichsweise hoch. Wir haben also die Gruppe derer, die diese kognitiven Einschränkungen nicht haben, so haben wir eine Rücklaufquote dieser Lebensqualitätsfragebögen, die nach hinten relevant sind, die jenseits von 70 Prozent liegen. Vielleicht kann Herr Caesar dazu auch Stellung nehmen. Deshalb würden wir Wert auf die Feststellung legen, dass zumindest in dieser Subgruppe, sagen wir einmal, dieser Threshold erreicht worden ist.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ich glaube, dem kann ich nichts weiter hinzufügen. Das ist eine gute Zusammenfassung der Ergebnisse zur Lebensqualität. Wir haben unterschiedliche Instrumente zur Lebensqualität, hier wie auch bei POMC und LEPR, angewandt. Wir stellen entsprechende Verbesserungen der Lebensqualität in den einzelnen Patientengruppen, also Erwachsene oder Kinder, fest. Die liegen zum Teil oberhalb der Thresholds für eine clinical minimum important difference, und so weit würde ich das stehenlassen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat jemand in der Zwischenzeit einmal wegen der anderen diabetischen Begleitmedikation unter 12, über 12 Jahren geschaut? Sonst müssten wir das noch klären. Das war die Frage, die Frau Teupen gestellt hat.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ja, ich würde gerne noch eine Antwort dazu nachsteuern. Ich gehe davon aus, dadurch, dass wir Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt in die Studie aufnehmen, dass die Patienten, die GLP-1-Analoga bekommen haben, in Übereinstimmung mit dem jeweiligen Label behandelt werden.

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

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es gibt in dem Studienprotokoll keine Aussage, dass in irgendeiner Weise Rhythm bzw. die Prüferärzte eine Möglichkeit haben, hier Off-Label-Verordnungen oder solche Sachen zu nehmen. Damit würde ich automatisch sagen, was die Verwendung oder die GLP-1 als Begleitmedikation angeht, gilt das Label zur Behandlung von Diabetes, und das wäre meine Antwort dazu.

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

Frau Teupen: Ich habe es nicht so kompliziert gemeint, aber ich glaube, es ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mejda von der Fachberatung Medizin, bitte.

Herr Mejda: Wir haben mehrere Fragen seitens der Fachberatung Medizin an den pharmazeutischen Unternehmer, insbesondere zu potenziellen Nachreichungen. Sie haben mit der Stellungnahme angegeben, dass Ergebnisse zu Studienwoche 66 der pivotalen Studie vorliegen. Diesbezüglich können wir jedoch keinerlei Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten gänzlich ohne multiple Imputationen identifizieren. Können von Ihnen demnach Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte für die pivotale Kohorte der BBS-Patientinnen und -patienten, das heißt 32 Personen, zu Studienwoche 66 ohne Imputation nachgereicht werden? – Das wäre die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Wir haben in der Stellungnahme dargelegt, dass das, was wir in der Nutzenbewertung, also in Modul 4, vorgelegt haben, die Daten zur sogenannten Woche 66 waren, und es sind Daten mit einer 52-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid für die primäre einarmige Studienphase. Das heißt, wir haben uns auch, sagen wir mal, für das Kuddelmuddel bei der Wortwahl in der Stellungnahme entschuldigt, dass wir in Modul 4 nicht zur Woche 52 vorgelegt haben, sondern nach 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid. Das, was wir Ihnen zusätzlich vorgelegt haben, war nur zum Vergleich für den primären, die key sekundären und die sekundären Endpunkte. Wie würde ein solches Ergebnis in Zusammenhang mit Imputationen zur Studienwoche 52 ausschauen? Es ist eine Fehleinschätzung, dass wir Daten nach 52 Wochen Behandlung zur Woche 66 nachgereicht haben. Das war nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke, das haben wir soweit nachvollzogen. Jetzt ist die Frage: Wir haben weiterhin keine Ergebnisse zur Studienwoche 66 ohne Imputationen. Können Sie uns die bitte nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay, aber das liegt dann außerhalb des zu analysierenden Studienzeitraums; denn das würde zur Woche 66 bedeuten, dass wir in dem Arm – In dem Arm, wo die Patienten in den Setmelanotid-Behandlungsarm randomisiert wurden, wären dies Patienten, die die Behandlung für 66 Wochen bekommen hätten.

Herr Mejda: Pardon, wir meinen natürlich nach Behandlungswoche 52 inklusive der Daten, die quasi zur Studienwoche 66 vorliegen. Uns geht es um die Daten nach Behandlungswoche 52, gänzlich ohne multiple Imputationen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mejda, bitte weiter.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Entschuldigung, Herr Professor Hecken, ich muss gleich nachfragen. So war der primäre Endpunkt für die Analyse nicht definiert; denn der bezog sich auf eine Gesamtdauer von allen Patienten von 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid. Diese Daten haben wir vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielleicht kommt es da weiterhin zum Missverständnis. Wir meinen genau diese Daten zu Woche 52, allerdings ohne Imputationen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es hat für den primären Endpunkt, das ist ein Abschnitt – Als zusätzliche Evidenz im EPAR der EMA gibt es eine Analyse zu dem sogenannten True Week 52 Value. Dort hat man sich zur Woche 52 angeschaut, was das Ergebnis gewesen wäre, wenn man die Werte ohne Imputationen genommen hätte. Sie können aus dem Vergleich ableiten, dass im Grunde genommen Imputationen nicht zu wesentlichen Änderungen der Ergebnisse führten. Ich müsste bei der Biometrie nachfragen, ob es solche ähnliche Untersuchungen ohne Imputationen auch für die anderen Sachen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Das wäre wunderbar, vielen Dank. Wenn Sie in diesem Zuge auch schauen könnten, ob Sie zu eben jenen Ergebnissen die individuellen Beobachtungs- und Behandlungsdauer mit Setmelanotid für jede Person finden könnten, dann wäre das sehr hilfreich.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ja.

Herr Mejda: Wunderbar, danke. Ich würde dann gerne die Anschlussfrage stellen, sofern ich darf, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Mejda: Danke. – Sie haben im Zuge der Stellungnahme – das ist auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – erstmals Angaben zur Anzahl der multiplen Imputationen gemacht. Leider liegen uns aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt immer noch wesentliche Informationen nicht vor, zum Beispiel die jeweiligen Imputationsmodelle, auf welcher Grundlage die fehlenden Werte geschätzt worden sind. Können Sie uns dazu bitte noch die jeweiligen Imputationsmodelle, die konkreten Analysemethoden sowie eine Darstellung aller imputierten Werte nachreichen?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Sie fragen nach dem Rechenmodell.

Herr Mejda: Nach dem Rechenmodell und den imputierten Werten. Imputationsmodelle können Sie auf der Grundlage verschiedener Modelle, verschiedener Variablen machen. Diese Informationen hätten wir gerne.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay.

Herr Mejda: Vielen Dank. Dann haben wir noch eine letzte Frage zu den Rücklaufquoten, und zwar widersprechen sich die Angaben in der Stellungnahme gegenüber denen im Dossier. Beispielsweise geben Sie für die relevante BBS-Population für den PedsQL 14 Rückläufe in der Stellungnahme an. Im Dossier und in der Publikation von Forsythe sind es lediglich 9 Rückläufe für die relevante Kohorte. Ähnlich ist das beim eQoL. In diesem Fall war es zum Beispiel eine 56-prozentige Rücklaufquote gegenüber von Ihnen in der Stellungnahme berichteten 87,5. Das war nur ein Beispiel. Aber können Sie uns diese Diskrepanzen erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ich kann Ihnen nicht exakt erklären, was der Unterschied ist, was die Lebensqualitätsrücklaufquoten angeht, wie das in der Publikation steht und wie die Daten sind, die wir von der Biostatistik von Rhythm aus den USA bekommen haben. Wir haben auf der Basis der Nutzenbewertung, die wir bekommen haben, explizit nachgefragt, was die Rücklaufquoten sind. Diese Werte haben wir zurückbekommen, und die haben wir Ihnen übermittelt. Man muss es leider, was diese Rücklaufquoten und die Publikation angeht, so bestehen lassen. Allerdings möchte ich deutlich machen, dass die

Werte für das Körpergewicht und für den Hunger ganz anders aussehen. Aber was die Lebensqualität angeht, kann ich nicht genau sagen, was in der Publikation war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann müssen wir mit dem Unwissen in diesem Punkt leben. – Weitere Fragen von der FB Med, Herr Mejda?

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Hecken. Das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Sie sprachen als Kliniker eben von 27 Genen, die bei dieser Erkrankung betroffen sind. Sie haben auch weitere Erkrankungsbilder angesprochen, die die Niere, die Augen etc. betreffen. Habe ich es richtig verstanden, dass die Wirkung dieses Medikaments rein auf dieses Hungergefühl abzielt und andere Erkrankungsbilder dieser Erkrankung nicht beeinflussen kann, wie zum Beispiel die Niereninsuffizienz also polyzystische Nierenerkrankung oder die Augenerkrankung?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Das ist eine gute Frage. Prinzipiell ist das Medikament vom Angriffspunkt relativ klar, wo es angreift. Das ist, glaube ich, mehrfach dargestellt worden. Was wir zum Beispiel bei den Patienten von den Nierenerkrankungen wissen, ist, dass manche schon im Kleinkindalter dialysepflichtig werden, wenn die Nieren sehr stark betroffen sind. Das ist aber nur ein kleiner Teil und dann hat man erst das Gefühl, na ja, wenn die nicht dialysepflichtig werden, dann passiert da auch nichts. Jetzt gibt es aber aktuelle Daten, die zeigen, die Zahl der Patienten, die im Erwachsenenalter eine Dialysepflichtigkeit bekommen, steigt dann doch an.

Dann kommt die entscheidende Frage, weil wir wissen, dass Übergewicht metabolisch, Bluthochdruck usw. auch Add-on-Risikofaktoren sind, sodass es durchaus denkbar wäre, dass man einen positiven Effekt auf die Nieren hat. Das ist aber, sage ich einmal, bei so einer seltenen Erkrankung sicherlich etwas, was man auf dem Schirm haben wird und dass es gut ist, dass man überhaupt weiß, dass es im Erwachsenenalter so ist. Aber es ist schwierig. Das ist ähnlich wie bei vielen Medikamenten, wie bei ACE-Hemmern, die auch über Jahre oder Jahrzehnte genommen einen protektiven Effekt darauf haben. Die Wahrscheinlichkeit darauf ist hoch. Ich meine, es wird vielleicht im Rahmen der Anwendung herauskommen, dass die jetzt anfangen, durch das Medikament zu sehen, würde ich mal sagen, erscheint mir pathophysiologisch nicht plausibel zu sein. Es ist eigentlich nicht zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, das haben wir auch beide nicht erwartet. Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein. Ich schüttele nur den Kopf. Keine weitere Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die letzte Stunde kurz zusammenzufassen. Die Unterlagen oder die Daten bitte bis Freitag vorlegen. Wer macht das für den pU? – Das ist wieder Herr Schmeil. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Besten Dank, dass wir diesen Dialog hier hatten und danke auch für die Möglichkeit einer abschließenden Stellungnahme seitens des pU. Wie in der Studie und in der Diskussion dargestellt, eröffnet Setmelanotid nun auch für die Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom erstmals die Möglichkeit einer kausalen Therapie dieses unstillbaren Hungers sowie infolge der mitunter schweren Adipositas. Diese Symptome stellen im Formenkreis dieser syndromalen Erkrankung die schwersten Belastungen für die Patienten dar. Zudem stellen die Adipositas und die Begleiterkrankungen wie Diabetes, aber auch die Schlafapnoe, erhebliche kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Wir konnten in den Studien zeigen, dass die Behandlung eine wesentliche Reduktion des Hungerdrangs bereits nach wenigen Wochen sowie eine entsprechende Reduktion des Körpergewichts bzw. des Bodymaßindex bei einem

Großteil der Patienten bewirkt, sich dabei günstig auf die Lebensqualität auswirkt und den Patienten somit eine soziale Teilhabe ermöglicht.

Die Therapie ist dabei sicher und im Allgemeinen gut verträglich. Die Anerkennung der Erstattungsfähigkeit auch für die Patienten mit BBS durch den Gemeinsamen Bundesausschuss trägt unserer Ansicht nach somit zum einen dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf sowie dem Wertbeitrag Rechnung, den dieses Medikament für das Leben der betroffenen Patienten leistet. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an Frau Professor Grüters-Kieslich und Herrn Dr. Cetiner für die Zurverfügungstellung Ihres Expertenwissens. Danke an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen. Wie gesagt, die Daten bitte bis Freitag nachreichen. Damit beende ich diese Anhörung, beende auch den Anhörungsachmittag. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, wie immer Sie ihn verbringen. Bis zum nächsten Mal danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:02 Uhr