

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Setmelanotid (neues Anwendungsgebiet: Adipositas und  
Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder  
Bardet-Biedl-Syndrom,  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre)

Vom 21. August 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Setmelanotid (Imcivree) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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. Halbsatz 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. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz 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 17. Oktober 2024 besteht jedoch für Setmelanotid eine altersunabhängige Ausnahme vom Verordnungsausschluss im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel (Inkrafttreten am 13. Januar 2025).

Der Wirkstoff Setmelanotid (Imcivree) wurde am 1. Juni 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 26. Juli 2024 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 19. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Setmelanotid mit dem neuen Anwendungsgebiet „Zur Anwendung bei Kindern ab 2 bis < 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.“ eingereicht.

Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und Kontrolle von Hunger im Zusammenhang mit POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder 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. Halbsatz 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 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G25-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Setmelanotid (Imcivree) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):**

Imcivree wird angewendet bei Kindern von 2 bis < 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.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

#### **Kinder von 2 bis < 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls**

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

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie RM-493-033 vor. Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern von 2 bis < 6 Jahren im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), POMC-/PCSK1-Mangel- oder LEPR-Mangel-Adipositas.

---

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

Einer Dosistitratonsphase von 2 bis 6 Wochen folge eine offene Behandlungsphase. Insgesamt umfasst die Studiendauer (inklusive der Dosistitration) einen Zeitraum von 52 Wochen. Durchgeführt wurde die Studie in 6 Studienzentren in Australien, Großbritannien, Spanien und den USA.

Primärer Endpunkt der Studie war der Body-Mass-Index (BMI).

Insgesamt wurden 12 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 7 Personen mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel (PPL) und 5 Personen mit BBS. Studienende war der Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 18. September 2023 (präspezifizierter Datenschnitt). Zu diesem Zeitpunkt hatten 11 Personen die 52-wöchige Behandlungsphase vollendet und eine Person die Studie vorzeitig abgebrochen (letzte Visite zu Woche 8). Anschließend erhielten 8 der 11 Personen Setmelanotid innerhalb von Übergangsvisiten bis zur Initiierung einer Long Term Extension (Langzeittherapie). Die anderen 3 Personen hatten die Altersgrenze zur zuvor bereits bestehenden Zulassung ab 6 Jahren bereits passiert und erhielten Setmelanotid auf kommerziellem Wege außerhalb der Studie.

Das mediane Alter (min; max) der eingeschlossenen Teilnehmenden lag bei 3,5 Jahren (2; 5). Einschlusskriterium war ein Mindestgewicht von 15 kg. Im Median (min; max) lag das Gewicht zu Baseline bei 38,5 kg (17,8; 69,6). Vom Genotyp her hatten 5 Personen eine Mutation in einem der BBS-Gene, 3 Personen im POMC-Gen und 4 Personen in Genen, die für den Leptinrezeptor kodieren. Es wurde keine Person mit einem Defekt im PCSK1-Gen eingeschlossen. Adipositas war ein Einschlusskriterium und definiert als ein BMI  $\geq$  97. Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht. Eine Adipositas in der medizinischen Vorgeschichte wurde nur bei einer Person in der BBS-Gruppe (20 %) und bei 4 Personen (57 %) in der PPL-Gruppe dokumentiert. Im Median lagen die Kinder zu Studieneinschluss im BMI bei 28,7 (19,3; 42,5). Der BMI war dabei in der PPL-Gruppe höher als in der BBS-Gruppe.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation im Laufe der Studie. Inwieweit Glucocorticoide (bei ca. 42 %) in einer Dauer und Dosierung eingesetzt wurden, die möglicherweise als Nebenwirkung eine Gewichtszunahme begünstigt, lässt sich anhand der Angaben nicht beurteilen.

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen stimmen nicht mit der empfohlenen Setmelanotid-Dosierung gemäß Fachinformation (FI) überein. Die mögliche Höchstdosis (bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit) gemäß FI von 2,5 mg ab einem Körpergewicht von  $\geq$  40 kg wurde in der Studie nicht angeboten und eingesetzt. In der Studie wurden jedoch auch Kinder mit einem Baselinegewicht von über 40 kg eingeschlossen. Für diese Studienteilnehmenden kann somit eine Untertherapie mit der zu untersuchenden Intervention vorgelegen haben.

### Mortalität

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Im Verlauf der 52-wöchigen Beobachtungszeit wurden keine Todesfälle berichtet.

## Morbidität

### Body-Mass-Index (BMI)

Die Messung des Körpergewichtes (kg) erfolgte im Studienzentrum jeweils morgens möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt. Es sollten zu jeder Studienvisite 3 Messungen durchgeführt und aus den erfolgten Messungen pro Studienvisite der Durchschnitt gebildet werden.

Die Bestimmung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.

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

Für die Nutzenbewertung wird die mittlere absolute und prozentuale Änderung des BMI-z-Scores zu Studienwoche 52 gegenüber Baseline herangezogen. Die ebenfalls präspezifizierte Auswertung zum Anteil an Personen mit einer Reduktion des BMI-z-Scores um  $\geq 0,2$  zu Woche 52 gegenüber Baseline wird hingegen nicht herangezogen. Es konnte auch auf Basis der im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Literatur die Relevanz des Responsekriteriums von 0,2 nicht gezeigt werden.

Zu Beginn der Studie lag der BMI-z in der Gesamtpopulation der Studie im Median ca. 7 Standardabweichungen über dem Bevölkerungsdurchschnitt der WHO Child Growth Standard 2007 Referenzpopulation. Über 52 Wochen zeigt sich eine Änderung des medianen BMI-z von -3 Standardabweichungen. Dies entspricht einer prozentualen Veränderung von 40,2 % zu Woche 52 gegenüber Baseline. Dabei ist die prozentuale Veränderung in der PPL-Population (52,3 %) stärker ausgeprägt als in der BBS-Population (32,9 %). Allerdings wies die PPL-Population bereits zu Baseline einen höheren medianen BMI-z-Score auf (9,3) als die BBS-Population (4,4).

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

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

die Patientinnen und Patienten zeigen können (wie z. B. Schmerz, Körperliche Belastbarkeit, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten).

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des BMI-z-Score zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

### Hunger

Die Datenerhebung zum Endpunkt Hunger und Hunger-assoziiertes Verhalten erfolgte mit dem Fragebogen „The Caregiver Reported Global Hunger Questions“. Die primäre Zielsetzung war die Bestimmung des Ausmaßes und der Änderung des Hungers. Die Beantwortung der Fragen erfolgte jeweils durch die Betreuungsperson. Der Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Ergebnisse für den Caregiver Global Impression of Severity (CGIS) als auch für den Caregiver Global Impression of Change (CGIC) vor. Der CGIS umfasst zur Schwere des globalen Hungerstatus 4 Antwortmöglichkeiten (gar nicht hungrig, etwas hungrig, mäßig hungrig, sehr hungrig); der CGIC umfasst zur Änderung des globalen Hungerstatus 5 Antwortmöglichkeiten (viel weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Veränderung des Hungerverhaltens, etwas hungriger, viel hungriger).

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 ein zentrales Merkmal der genetisch bedingten Adipositas darstellt. Zum anderen geht die fehlende Kontrolle des Hungergefühls mit einem großen Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten einher.

Dessen unbenommen wird jedoch insgesamt davon ausgegangen, dass das Hungergefühl ein sehr subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene ist. Es bleibt unklar, inwiefern das Hungergefühl zu einer Beeinträchtigung, wie z. B. bei der Wahrnehmung von Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität, führt.

Grundsätzlich wird zudem die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Beim hier betrachteten Patientenkollektiv der 2- bis < 6-Jährigen erscheint eine Selbsteinschätzung durch alle Patientinnen und Patienten allerdings schwer umsetzbar, weshalb die Erhebung des Endpunkts durch eine andere Person als vertretbar angesehen wird. Da die betreuenden Personen vorrangig Eltern der Testpersonen sind, wird von einem engen Patienten-Betreuer-Verhältnis ausgegangen.

Die Ergebnisse des CGIS werden daher trotz dieser Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.

Zu Beginn der Studie waren 75 % der Studienteilnehmenden mäßig (5 Personen 41,7 %) bis sehr hungrig (4 Personen 33,3 %). Die übrigen 25 % (3 Personen) waren „gar nicht hungrig“. Zu Woche 52 hatten sich alle 4 Personen, die sehr hungrig waren, um mindestens eine Kategorie verbessert. 3 der „mäßig hungrigen“ Personen konnten sich ebenfalls um eine Kategorie verbessern. Alle 3 Personen, die zu Baseline „gar nicht hungrig“ waren, haben sich jedoch ebenfalls um mindestens eine Kategorie verschlechtert.

Bei der rückwirkenden Einschätzung des Hungergefühls, wie sie für den CGIC erfolgte, müssen die Betreuer in der Lage sein, sowohl den gegenwärtigen Zustand als auch den Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchführen. Es ist vorstellbar, dass bei dieser Abschätzung größtenteils das gegenwärtige Hungergefühl erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Zudem sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung (Recall Bias).

Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der CGIC nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob.

### Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ und zum „PROMIS Global health questionnaire“ vor.

Die Ergebnisse zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ werden aufgrund unzureichender Validierung in der Population des Anwendungsgebiets nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die PROMIS-Eltern-Proxy-Instrumente sind für die Elternberichtete Erhebung der Lebensqualität von Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren entwickelt und validiert worden. Eine deutliche Mehrzahl der in die Studie RM-493-033 eingeschlossenen Kinder (mindestens  $n = 10$  von  $N = 12$ ) war jedoch unter 5 Jahre alt. Auch in orientierenden Literaturrecherchen konnten keine Validierungsstudien bei Kindern  $< 5$  Jahren identifiziert werden. Entsprechend kann der PROMIS Global health parent proxy questionnaire in der vorliegenden Studienpopulation nicht als validiert erachtet werden.

Der „PROMIS Global health questionnaire“ wurde für die Erhebung der Lebensqualität von Erziehungsberechtigten/Betreuenden eingesetzt, welche im Rahmen der Nutzenbewertung keine Bewertungsrelevanz aufweist.

Im Ergebnis liegen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungszeit betrug 52,2 Wochen. Eine Beobachtung der Sicherheit erfolgte laut Studienunterlagen bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

In der Studie RM-493-033 wurden keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse beobachtet. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten ebenfalls nicht auf.

### Gesamtbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie RM-493-033 vor. Die Studie umfasst einen Zeitraum von 52 Wochen. Insgesamt wurden 12 Personen in der Studie untersucht (7 Personen mit PPL und 5 Personen mit BBS).

Im Verlauf der 52-wöchigen Beobachtungszeit wurden keine Todesfälle berichtet.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des BMI-z-Scores. Aufgrund des

natürlichen Krankheitsverlaufs der genetisch bedingten Erkrankung, der mit einem kontinuierlich zunehmenden Körpergewicht der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschten Ereignisse beobachtet. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten ebenfalls nicht auf.

In der Gesamtschau zeigt sich zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des BMI-z-Scores. Da die vorgelegten, einarmigen Daten jedoch keinen Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichen, ist der Vorteil im Ausmaß nicht quantifizierbar. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Kindern von 2 bis < 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie RM-493-033. In dieser Studie erfolgte somit kein Vergleich von Setmelanotid gegenüber einer Kontrollgruppe. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

Darüber hinaus ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten aufgrund der mit 12 Personen geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

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

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

#### Kinder von 2 bis < 6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie RM-493-033 vor. Die Studie umfasst einen Zeitraum von 52 Wochen. Insgesamt wurden 12 Personen in der Studie untersucht (7 Personen mit PPL und 5 Personen mit BBS).

Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des BMI-z-Scores, der im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der genetisch bedingten kontinuierlichen Körpergewichtszunahme ein bedeutsamer klinischer Stellenwert zukommt.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschten Ereignisse beobachtet. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten ebenfalls nicht auf.

In der Gesamtschau zeigt sich zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des BMI-z-Scores. Da die vorgelegten einarmigen Daten jedoch keinen Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichen, ist der Vorteil im Ausmaß nicht quantifizierbar. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Kindern von 2 bis < 6 Jahren mit BBS oder PPL ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben zur Anzahl der Kinder mit BBS aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G25-10) zugrunde gelegt. Der Anzahl der Kinder mit POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

### Kinder mit BBS:

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheit behaftet, was insbesondere auf die ältere Evidenz sowie die Frage der Übertragbarkeit der verwendeten Anteile auf die hier relevante Altersgruppe zurückzuführen ist.

Basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist es möglich, dass die Prävalenzangabe zur Untergrenze potenziell unterschätzt ist, da verschiedene Genotypen des BBS zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchungen noch nicht bekannt gewesen sein dürften. Des Weiteren werden die im Anwendungsgebiet genannten Kriterien der Adipositas bzw. des zu kontrollierenden Hungergefühls über das alleinige Vorliegen einer Adipositas operationalisiert. Es bleibt daher unklar, ob das Anwendungsgebiet auch nicht adipöse Personen mit BBS und mit zu kontrollierendem Hungergefühl betrifft. Vor diesem Hintergrund empfiehlt das IQWiG, anstelle des mittleren Wertes die Spanne für den Anteilswert adipöser Personen mit BBS von 72 % bis 92 % anzusetzen. Unter Berücksichtigung dieser Spanne für den Anteil adipöser Kinder resultiert eine GKV-Zielpopulation von ca. 18 bis 56 Personen.

### Kinder mit mit POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel:

Der pharmazeutische Unternehmer gibt für die GKV-Zielpopulation der Kinder mit POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel eine Anzahl von ca. 6 – 11 Personen an. Die ermittelten Prävalenzangaben sind mit Unsicherheiten behaftet, da die relevante Adipositas

im Zusammenhang mit LEPR-Mangel unter einem abweichenden ORPHAcode (179494 „Adipositas durch Leptin-Rezeptor-Genmutationen“) als dem vom pharmazeutischen Unternehmer (ORPHAcode 66628) herangezogenen aufgeführt ist.

Im Ergebnis ergibt sich die GKV-Zielpopulation aus der Summe der Anzahl der Kinder mit BBS (18 – 56 Kinder) und der Anzahl der Kinder mit POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel (6 – 11 Kinder).

### **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: 4. April 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imcivree-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Setmelanotid sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

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.

Für pädiatrische Patientinnen und Patientinnen im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von unter 20 kg wird gemäß Fachinformation eine Dosis von 0,5 mg Setmelanotid einmal täglich empfohlen. Bei Kindern ab einem Körpergewicht von 20 kg soll eine Dosistitration erfolgen. Die tägliche Anfangsdosis von Setmelanotid bei einem Körpergewicht von 20 bis unter 30 kg beträgt 0,5 mg, ab Woche 3 kann diese auf 1 mg erhöht werden.

Die entsprechende Dosis Setmelanotid wird täglich subkutan injiziert.

### Behandlungsdauer:

Kinder von 2 bis <6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 2 Jahren: 14,1 kg, durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 5 Jahren: 20,8 kg).<sup>2</sup>

Kinder von 2 bis <6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, < 20 kg Körpergewicht					
Setmelanotid	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	365,0	365 x 0,5 mg
Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, ≥ 20 kg Körpergewicht					
Setmelanotid	0,5 mg - 1 mg	0,5 mg - 1 mg	1 x 0,5 mg - 1 x 1 mg	365,0	365 x 0,5 mg - 365 x 1 mg

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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:**

#### Kinder von 2 bis <6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Setmelanotid 10 mg/ml	10 ILO à 10 mg	20 048,17 €	1,77 €	1 144,36 €	18 902,04 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung (Durchstechflaschen)					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

### 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 Satz 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.

### 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 Unternehmen. 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 Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V 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:

#### Kinder von 2 bis <6 Jahren mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl Syndrom, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel 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: 26. Juli 2024

### **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 19. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Setmelanotid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juli 2025 5. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken