



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

Vom 21. August 2025

Inhalt

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Nutzenbewertung	28
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36

5.1	Stellungnahme der Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.....	36
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	65
5.3	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	70
5.4	Stellungnahme der Fr. Prof. Dr. Grüters-Kieslich.....	75
5.5	Stellungnahme des Hr. Dr. Metin Cetiner	87
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	94
D	Anlagen	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	98

A Tragende Gründe und Beschluss

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 biallelischem 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 biallelischem 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) 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

¹ 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.

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

Einer Dosistitutionsphase von 2 bis 6 Wochen folgte 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 ≥ 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 ≥ 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

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).²

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

² 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:

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) 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

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, POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 2 bis < 6 Jahre)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 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 7. August 2025 (BAnz AT 18.09.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Setmelanotid gemäß dem Beschluss vom 2. November 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Setmelanotid

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT 29.09.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2024):

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.

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 G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Setmelanotid:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI (z-Score) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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-493-033: einarmige, offene Phase-III-Studie, Behandlungsphase mit Setmelanotid über 52 Wochen; 7 Patientinnen und Patienten mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel (PPL), 5 Patientinnen und Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom.^a

Mortalität

Endpunkt	Setmelanotid	
	N	
Gesamtmortalität	12	Es traten keine Todesfälle auf.

³Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Juni 2025), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Setmelanotid PPL ^a , n=7		Setmelanotid BBS, n=5		Setmelanotid Gesamt, N=12	
	n (%)	MW (SD) Median (min; max)	n (%)	MW (SD) Median (min; max)	n (%)	MW (SD) Median (min; max)
BMI (z-Score)^b						
Baseline	7 (100)	10,7 (3,84) 9,31 (6,87; 17,2)	5 (100)	4,2 (1,07) 4,36 (2,64; 5,44)	12 (100)	8,03 (4,44) 7,09 (2,64; 17,2)
Woche 52: absolute Veränderung zu Baseline	6 (85,7)	-5,19 (1,89) -5,52 (-6,97; -2,07)	5 (100)	-1,33 (1,23) -1,07 (-3,08; 0,22)	11 (91,7)	-3,43 (2,53) -3,08 (-6,97; 0,22)
Woche 52: prozentuale Veränderung zu Baseline	6 (85,7)	-54,4 (23,1) -52,3 (-83,2; -22,2)	5 (100)	-30,6 (24,2) -32,9 (-62,8; 5,13)	11 (91,7)	-43,5 (25,6) -40,2 (-83,2; 5,13)

Endpunkt	Setmelanotid PPL ^a , n=7	Setmelanotid BBS, n=5	Setmelanotid Gesamt, N=12
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Hungergefühl (CGIS, ergänzend dargestellt)			
Baseline, n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
- gar nicht hungrig	2 (28,6)	1 (20,0)	3 (25,0)
- etwas hungrig	0	0	0
- mäßig hungrig	2 (28,6)	3 (60,0)	5 (41,7)
- sehr hungrig	3 (42,9)	1 (20,0)	4 (33,3)
Studienwoche 52, n (%)	6 (85,7)	5 (100)	11 (91,7)
- gar nicht hungrig	0	0	0
- etwas hungrig	4 (57,1)	3 (60,0)	7 (58,3)
- mäßig hungrig	2 (28,6)	2 (40,0)	4 (33,3)
- sehr hungrig	0	0	0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

- Endpunkt - MedDRA-Systemorganklasse n/UE von besonderem Interesse	- Setmelanotid - PPL ^a , n=7		- Setmelanotid - BBS, n=5		- Setmelanotid - Gesamt, N=12	
	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	-	- 7 (100)	-	- 5 (100)	-	- 12 (100)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	-	- 0	-	- 0	-	- 0
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	-	- 0	-	- 0	-	- 0
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	-	- 0	-	- 0	-	- 0
- UE von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$) ^c						
- Hyperpigmentierung der Haut	-	- 5 (71,4)	-	- 4 (80,0)	-	- 9 (75,0)
- Bluterguss an der Injektionsstelle	-	- 1 (14,3)	-	- 3 (60,0)	-	- 4 (33,3)
- Pruritus an der Injektionsstelle	-	- 1 (14,3)	-	- 3 (60,0)	-	- 4 (33,3)
- Verfärbung an der Injektionsstelle	-	- 2 (28,6)	-	- 1 (20,0)	-	- 3 (25,0)
- Erythema an der Injektionsstelle	-	- 0	-	- 2 (40,0)	-	- 2 (16,7)
- Erbrechen	-	- 4 (57,1)	-	- 3 (60,0)	-	- 7 (58,3)
- Melanozytärer Nävus	-	- 3 (42,9)	-	- 1 (20,0)	-	- 4 (33,3)
a. Es wurde keine Person mit PCSK-1-Mangel eingeschlossen.						

- Endpunkt - MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	- Setmelanotid - PPL ^a , n=7		- Setmelanotid - BBS, n=5		- Setmelanotid - Gesamt, N=12	
	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	-	- Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
<p>b. Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.</p> <p>c. <i>Events of special interest</i> (ESI) gemäß EPAR.</p> <p>- Verwendete Abkürzungen: - BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; BMI = Body Mass Index; CGIS = Caregiver Reported Global Impression of Severity; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis</p>						

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

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

circa 24 – 67 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: 4. April 2025):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 5 Jahren, < 20 kg Körpergewicht	
Setmelanotid	34 496,23 €
Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 5 Jahren, ≥ 20 kg Körpergewicht	
Setmelanotid	34 496,23 € - 68 992,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

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:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. 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 21. August 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.09.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Setmelanotid zur Behandlung der Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 2 bis < 6 Jahre 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 19. Februar 2025 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 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PC



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Setmelanotid (Neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 2 bis < 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Setmelanotid
- **Handelsname:** Imcivree
- **Therapeutisches Gebiet:** Adipositas und Kontrolle von Hunger (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Rhythm Pharmaceuticals Inc.
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1166

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **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

Modul 1

(PDF 446,57 kB)

Modul 2

(PDF 427,69 kB)

Modul 3

(PDF 835,02 kB)

Modul 4

(PDF 2,43 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1191/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 960,53 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 152,32 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 289,34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **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 37,34 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 **23.06.2025** 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 - 2025-03-01-D-1166*). 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 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 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: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 10:52 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 Netherlands B.V	23.06.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	19.06.2025
Lilly Deutschland GmbH	18.06.2025
Fr. Prof. Dr. Grüters-Kieslich	23.06.2025
Hr. Dr. Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen	20.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	23.06.2025

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 Netherlands B.V						
Hr. Dr. Caesar	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Maucksch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Touchot	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Prof. Dr. Schoenermark	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Baudisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hennen	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Grüters-Kieslich b(Charité)						
Fr. Prof. Dr. Grüters-Kieslich	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen						
Hr. Dr. Cetiner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Hr. 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 der Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid/IMCIVREE
Stellungnahme von	<i>Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Kosten der Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung; Abschnitt 3.2.6 (Seite 10, Tabelle 3)</u></p> <p>Die untere Grenze der angegebenen Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel, die obere Grenze jedoch wegen fehlender Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Packungsgröße überschätzt.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Die in Tabelle 1 dargestellten Angaben zum Apothekenabgabepreis und Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berücksichtigen die beiden verfügbaren Packungen IMCIVREE 10mg/ml 1 St (P 17 896 383, nachfolgend "Kleinpackung" genannt) und IMCIVREE 10mg/ml 10 St (P 18 360 130, nachfolgend "Großpackung" genannt). Der Datenstand berücksichtigt aktualisierte Angaben zum 15. Juni 2025 [1,2] und weicht von den Angaben im Dossier ab, welche sich auf einen früheren Datenstand bezogen.</p> <p>Für eine Packung IMCIVREE 10mg/ml 1 St betragen die Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte € 1.897,75 und für eine Packung IMCIVREE 10 mg/ml 10 St € 18.901,81. Hieraus resultieren je mg Wirkstoff Setmelanotid für die "Großpackung" Kosten nach Abzug gesetzlicher vorgeschriebener Rabatte von € 189,02 und für die "Kleinpackung" von 189,78. Der Unterschied beträgt € 0,76 je mg Wirkstoff, entsprechend 0,40% zugunsten der "Großpackung". Der Unterschied der Kosten je Pen mit 10mg/ml nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte zugunsten der "Großpackung" beträgt € 7,57.</p> <p>Unabhängig davon gilt für beide verfügbaren Packungen ein einheitlicher Erstattungsbetrag von € 1.650,00 je mg Wirkstoff.</p>	<p>Für 10 mg/ml Setmelanotid-Packung (10 Stück) werden nach Abschluss gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 18 902,04 € herangezogen (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025).</p>

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Tabelle 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Setmelanotid (10mg/ml) 1 St PZN: 17 896 383</td> <td>€ 2.014,19</td> <td>€ 1.897,75 (€ 2,00; € 114,44)</td> </tr> <tr> <td>Setmelanotid (10mg/ml) 10 St PZN: 18 360 130</td> <td>€ 20.048,17</td> <td>€ 18.901,81 (€ 2,00; € 1.144,36)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nicht zutreffend</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: IFA GmbH/Lauer Taxe 4.0, Stand 15. Juni 2025 [1,2]</p> <p>Die in Tabelle 2 dargestellten Angaben zu den Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel wurden sowohl für IMCIVREE 10mg/ml 1 St und IMCIVREE 10mg/ml 10 St ermittelt und dargestellt. Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen pro Patient und GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe pro Patient wurden aus Modul 3 unverändert entnommen.</p>			Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel			Setmelanotid (10mg/ml) 1 St PZN: 17 896 383	€ 2.014,19	€ 1.897,75 (€ 2,00; € 114,44)	Setmelanotid (10mg/ml) 10 St PZN: 18 360 130	€ 20.048,17	€ 18.901,81 (€ 2,00; € 1.144,36)	Zweckmäßige Vergleichstherapie			Nicht zutreffend			<p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro																			
Zu bewertendes Arzneimittel																					
Setmelanotid (10mg/ml) 1 St PZN: 17 896 383	€ 2.014,19	€ 1.897,75 (€ 2,00; € 114,44)																			
Setmelanotid (10mg/ml) 10 St PZN: 18 360 130	€ 20.048,17	€ 18.901,81 (€ 2,00; € 1.144,36)																			
Zweckmäßige Vergleichstherapie																					
Nicht zutreffend																					

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Aktualisierung 15. Juni 2025

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten-des Arzneimittel, zweck-mäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel – IMCIVREE 10mg/ml 1 St., P 17 896 383 – “Kleinpackung“					
Setmelanotid	Patienten entsprechend der erteilten Zulassung im Alter von 2-<6 Jahren - ohne Nierenfunktionss-törung	€ 34.634,85 - € 173.174,25 ²	€ 153,10	€ 101,21	€ 34.889,16 - € 173.428,56
Setmelanotid	Patienten entsprechend der erteilten Zulassung im Alter von 2-<6 Jahren - mit Nierenfunktionss-törung	€ 17.317,43 - € 103.904,55 ²	€ 153,10	€ 101,21	€ 17.571,76 - € 104.158,90
Zu bewertendes Arzneimittel – IMCIVREE 10mg/ml 10 St., P 18 360 130 – “Großpackung“					
Setmelanotid	Patienten entsprechend der erteilten Zulassung im	€ 34.496,15 - € 172.480,75 ²	€ 153,10	€ 101,21	€ 34.750,46 - € 172.735,06

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).

	Alter von 2-<6 Jahren - ohne Nierenfunktionss törung					
Setmelanotid	Patienten entsprechend der erteilten Zulassung im Alter von 2-<6 Jahren - mit Nierenfunktionss törung	€ 17.248,08 - € 103.488,45 ²	€ 153,10	€ 101,21	€ 17.502,39 - € 103.742,76	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nicht bestimmt						

Quelle: Rhythm Pharmaceuticals; IFA GmbH/Lauer Taxe 4.0, Stand 15. Juni 2025 [1,2]

¹ Dargestellt werden die Kosten für einen Jahresverbrauch pro Patient im Alter von 2 bis < 6 Jahre und einer Spanne des Körpergewichtes von < 20kg bis ≥ 40 kg pro Jahr unter Berücksichtigung der empfohlenen minimal oder maximal möglichen Erhaltungsdosis ohne Korrektur für eine mögliche anfängliche Titrationsphase (siehe Modul 3, Kapitel 3.3.2). ² Annahmen: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro mg Setmelanotid: € 189,78 für IMCIVREE 10mg/ml 1 St und € 189,02 für IMCIVREE 10mg/ml 10 St., 365 Behandlungstage und kein Verwurf.

Aus den vorgenannten Angaben zum Preis und den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte resultieren für die beiden verfügbaren Packungen geringfügige Unterschiede der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV. Unter Berücksichtigung der "Kleinpackung" und aufgrund der Preisanpassung zum 15. Juni 2025 beträgt die Spanne für die Jahrestherapiekosten pro Patient ohne/mit Nierenfunktionsstörung € 34.889,16 - € 173.428,56 und € 17.571,76 - € 104.158,90. Unter Berücksichtigung der "Großpackung" beträgt die entsprechende Spanne 34.750,46 - € 172.735,06 und € 17.502,39 - € 103.742,76. Der Unterschied beträgt € 138,70 – € 693,50 für Patientinnen und Patienten ohne Nierenfunktionsstörung und € 69,37 - € 416,14 mit Nierenfunktionsstörung wobei die "Großpackung" jeweils kostengünstiger ist.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, < 20 kg Körpergewicht belaufen sich die Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient auf 34 496,23 €.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren, ≥ 20 kg Körpergewicht, belaufen sich die Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient auf 34 496,23 € - 68 992,45 €.

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der geringen Unterschiede von ca. 0.40% erscheint es begründet von vergleichbaren Jahrestherapiekosten für beide Packungen auszugehen.</p>	
<p>2. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung; Abschnitt 3.1.2 (Seite 4-8)</u></p> <p>Die Angaben des pU 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 (Tabelle 2, Seite 8).</p> <p>Die Angaben des pU zur Prävalenz der Untergrenze beruhen auf sehr alten Daten. Es ist potentiell möglich, dass die Prävalenzangaben zur Untergrenze potentiell unterschätzt ist, da verschiedene Genotypen des BBS zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung noch nicht bekannt gewesen sein dürften.</p> <p>Der pU leitet einen Anteilswert in Höhe von 83% für den Anteil an adipösen Personen innerhalb der Patientengruppe mit BBS ab, indem er den Mittelwert einer angegebenen Spanne (72% bis 92%) aus einer Übersichtsarbeit von Forsythe und Beales 2013 zu verschiedenen Studien des BBS bildet. Angewendet auf die Spanne aus 3b1 ergeben sich 14 bis 39 Patientinnen und Patienten von 2 bis < 6 Jahren in der GKV mit BBS und Adipositas.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen ist sich bewusst, dass die vorgelegten Angaben zur Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet sind und hat bereits in Modul 3, Abschnitt 3.2 des vorgelegten Nutzendossiers darauf hingewiesen. Dies berücksichtigend unterscheidet sich die berücksichtigte Evidenzbasis, methodische Vorgehensweise sowie Einschränkungen für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre nicht von den beiden</p>	<p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Jahr 2022 (POMC/PCSK1 oder LEPR) und 2023 (BBS) vorgelegten Dossiers für die Altersgruppe 6 Jahre und älter. Wie im Dossier dargestellt wurden in den letzten Jahren keine aktuellen epidemiologischen Publikationen verfügbar, die eine Änderung der methodischen Vorgehensweise und Aktualisierung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz unterstützt hätten. Dem IQWIG ist jedoch zuzustimmen, dass die berücksichtigte Evidenz (Anmerkung pharmazeutisches Unternehmen: einzig verfügbare Evidenz) "alt" ist und einer Aktualisierung bedarf um aktuelle Entwicklungen der molekularen genetischen Diagnostik im Anwendungsgebiet angemessen berücksichtigen zu können. Ob dies allerdings zu einem nennenswerten Anstieg von Inzidenz und Prävalenz führt kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht wirklich ausgesagt werden.</p> <p>Darüber hinaus gewährleistet die vom pharmazeutischen Unternehmen fortgeführte Methodik der Bestimmung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet eine hohe Vergleichbarkeit der Angaben für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren gegenüber Angaben für die Altersgruppe ≥ 6 Jahren aus früheren Nutzenbewertungen. Jede Abweichung von der gewählten methodischen Vorgehensweise ohne neue aussagefähige neue Evidenz aus der wissenschaftlichen Literatur hätte lediglich zu Verzerrungen geführt, die eine integrierte Diskussion und Bewertung der Angaben zu Patientenzahlen über unterschiedliche Altersgruppen hinweg erschwert hätten. Mögliche Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Patientenzahlen resultieren somit ausschließlich aus Angaben zur Altersstruktur der Bevölkerung und deren Entwicklung in den kommenden Jahren nicht jedoch aus der Berücksichtigung von krankheitsbezogenen Variablen.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>
<p>3. ORPHACode für LEPR</p> <p><u>IQWIG Dossierbewertung; Abschnitt 3.1.2.2 (Seite 6)</u></p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die relevante Adipositas in Zusammenhang mit LEPR-Mangel unter einem abweichenden ORPHACode als dem vom pU herangezogenen aufgeführt ist</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ ORPHACode 179494 "Adipositas durch Leptin-Rezeptor-Genmutation" anstelle des oben geschriebenen ORPHACode 66628. <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Die Anmerkung des IQWIG ist begründet. Es kann davon ausgegangen werden, dass für Adipositas in Zusammenhang mit LEPR Mangel der ORPHACode 179494 (Adipositas durch Leptin-Rezeptor-Genmutation) zutrifft.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen hat dies auch korrekt in Modul 3 Abschnitt 3.2.1 und Tabelle 3-1 dargestellt. Lediglich in Zusammenhang mit der Berechnung der Patientenzahlen wurde versehentlich auf ORPHACode 66628 Bezug genommen. Dieses Versehen ist jedoch ohne Auswirkung auf die ermittelten Patientenzahlen da für ORPHACode 179494 keine Angaben zur Inzidenz und Prävalenz verfügbar sind.</p>	<p>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.</p>
<p>4. Verabreichte Dosierung der Studienmedikation</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.1 (Seite 33)</u></p> <p>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 ≥ 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.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Die in der Zulassungsstudie RM-493-033 verabreichten Dosierungen entsprechen für alle eingeschlossenen Patienten den Vorgaben aus der gültigen Fachinformation. Die definierten unterschiedlichen Höchstdosen für definierte Gewichtsspannen sind 0,5mg/Tag (< 20 kg Körpergewicht), 1mg/Tag (20 - < 30 kg), 1,5mg/Tag (30 - < 40 kg) und 2,5mg/kg (≥ 40 kg). Die verabreichte Dosis ist patientenindividuell zu bestimmen und entsprechend dem definierten Dosisschema über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen zu steigern sofern das klinische Ansprechen unzureichend ist und die verabreichte Dosierung gut vertragen wurde. Das gültige Dosisschema sieht nicht vor, die täglich verabreichte Dosis bei guter Verträglichkeit bis zur möglichen Maximaldosis zu steigern ist. Diesen Vorgaben aus der Fachinformation ist das pharmazeutische Unternehmen für alle eingeschlossenen Patienten gefolgt.</p> <p>Tabelle 3 enthält für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg zur Baseline Angaben zur verabreichten Dosis zum Studienende und der erzielten Reduktion des BMI. Das pharmazeutische Unternehmen leitet aus der Tatsache, dass für Patientinnen und Patienten ≥ 40 kg Körpergewicht bei Studieneinschluss die maximal mögliche Tagesdosis nicht erforderlich war um eine ausreichende Gewichtsreduktion zu erzielen, eine Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid ab.</p> <p>Tabelle 3: Patientenindividuelle Dosis Setmelanotid zum Studienende (EOT) für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bei Studieneinschluss</p> <table border="1" data-bbox="163 1093 1440 1391"> <thead> <tr> <th>Patient</th> <th>Indikation</th> <th>Alter¹/Geschlecht</th> <th>Körpergewicht²</th> <th>Dosis EOT³</th> <th>Änderung BMI⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>001-002</td> <td>BBS</td> <td>5 Jahre/weiblich</td> <td>49,2 kg</td> <td>2,0 mg</td> <td>- 3,88 (-13,4%)</td> </tr> <tr> <td>003-001</td> <td>LEPR</td> <td>4 Jahre/männlich</td> <td>43,0 kg</td> <td>2,0 mg</td> <td>- 2,65 (-8,2%)</td> </tr> <tr> <td>004-001⁵</td> <td>LEPR</td> <td>3 Jahre/weiblich</td> <td>69,6 kg</td> <td>2,0 mg bei Studienabbruch</td> <td>nicht bestimmt</td> </tr> <tr> <td>004-002</td> <td>LEPR</td> <td>3 Jahre/männlich</td> <td>45,6 kg</td> <td>2,0 mg</td> <td>- 9,42 (-22,1%)</td> </tr> <tr> <td>006-001</td> <td>POMC</td> <td>4 Jahre/männlich</td> <td>43,0 kg</td> <td>0,5 mg</td> <td>- 10,89 (-37,6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Patient	Indikation	Alter ¹ /Geschlecht	Körpergewicht ²	Dosis EOT ³	Änderung BMI ⁴	001-002	BBS	5 Jahre/weiblich	49,2 kg	2,0 mg	- 3,88 (-13,4%)	003-001	LEPR	4 Jahre/männlich	43,0 kg	2,0 mg	- 2,65 (-8,2%)	004-001 ⁵	LEPR	3 Jahre/weiblich	69,6 kg	2,0 mg bei Studienabbruch	nicht bestimmt	004-002	LEPR	3 Jahre/männlich	45,6 kg	2,0 mg	- 9,42 (-22,1%)	006-001	POMC	4 Jahre/männlich	43,0 kg	0,5 mg	- 10,89 (-37,6%)	<p>Die mögliche Höchstdosis (bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit) gemäß FI von 2,5 mg ab einem Körpergewicht von ≥ 40 kg wurde in der Studie nicht angeboten und eingesetzt.</p> <p>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.</p>
Patient	Indikation	Alter ¹ /Geschlecht	Körpergewicht ²	Dosis EOT ³	Änderung BMI ⁴																																
001-002	BBS	5 Jahre/weiblich	49,2 kg	2,0 mg	- 3,88 (-13,4%)																																
003-001	LEPR	4 Jahre/männlich	43,0 kg	2,0 mg	- 2,65 (-8,2%)																																
004-001 ⁵	LEPR	3 Jahre/weiblich	69,6 kg	2,0 mg bei Studienabbruch	nicht bestimmt																																
004-002	LEPR	3 Jahre/männlich	45,6 kg	2,0 mg	- 9,42 (-22,1%)																																
006-001	POMC	4 Jahre/männlich	43,0 kg	0,5 mg	- 10,89 (-37,6%)																																

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
008-001	LEPR	4 Jahre/weiblich	45,9 kg	2,0 mg	- 9,06 (-22,0%)	
<p>Quelle: CSR RM-493-033, Abschnitt 14.4, Individual Patient Summaries [3]. ¹ Alter bei Studieneinschluss; ² Körpergewicht bei Studieneinschluss; ³ Tagesdosis bei End of Treatment (EOT); ⁴ Änderung BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline; ⁵ Patientin 004-001 beendete die Studie am Studientag 51 wegen Safety-Problemen nicht näher spezifiziert. Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; POMC = Proopiomelanocortin; EOT = End of treatment; BMI = Body Mass Index</p>						
<p>5. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.1 (Seite 33)</u></p> <p>An der Studie RM-493-033 war kein deutsches Studienzentrum beteiligt. Länder- oder regionsspezifische Angaben zu den Studienteilnehmenden konnten nicht identifiziert werden. Knapp 60% der Studienteilnehmenden waren kaukasischer Abstammung, knapp 10% asiatischer Abstammung und zu den verbliebenen 30% liegen keine näheren Angaben vor. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen bestätigt, dass an der Zulassungsstudie RM-493-033 mit insgesamt 13 eingeschlossenen Patienten keine deutschen Studienzentren beteiligt waren. Die Studie wurde durchgeführt in Studienzentren in den USA, Großbritannien, Australien und Spanien.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen sieht eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an, da in den früheren Zulassungsstudien RM-493-012 (POMC/PCSK1) und RM-493-015 (LEPR) in der Altersgruppe ≥ 6 Jahre deutsche Studienzentren beteiligt waren und pädiatrische und erwachsene Patienten in die jeweilige Zulassungsstudie eingeschlossen wurden. In die Studie RM-493-012 wurden 7 von 15 (46,7%) und in RM-493-015 wurden 4 von 15 (26,7%) der eingeschlossenen Patienten in deutschen Studienzentren</p>						<p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossen. Weiterhin wurden in die klinische Studie RM-493-011 (POMC/PCSK1) 13/13 (100%) der Patienten in Deutschland eingeschlossen. In seiner Gesamtheit ist die Übertragbarkeit der Studiendaten aus 4 klinischen Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.	
<p>6. Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Studie RM-493-033 für die Nutzenbewertung</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.1 (Seite 33)</u></p> <p>Grundsätzlich ist zu beachten, dass in der zulassungsbegründenden und für die Nutzenbewertung relevanten Studie RM-493-033 die Datenlage aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Personen sehr limitiert ist. Die Studienpopulation (Sicherheitspopulation) umfasst 12 Personen. 7 Personen waren mit einem PPL-Mangel und 5 Personen mit BBS eingeschlossen. Es wurde keine Person mit einem PCSK1-Mangel in die Studie eingeschlossen.</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.2 (Seite 35)</u></p> <p>Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, kann eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Darüber hinaus sind die sehr kleinen Stichprobengrößen zu beachten. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie RM-493-033 auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.6 (Seite 36)</u></p> <p>Der Effekt von Setmelanotid auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das pharmazeutische Unternehmen teilt die Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht, dass eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet aufgrund der geringen Patientenzahl und den vorgelegten Studiendaten aus einer offenen und einarmigen Zulassungsstudie nicht möglich ist. Das pharmazeutische Unternehmen bekräftigt die bereits im Dossier vorgebrachte Einschätzung, dass die Zulassungsstudie RM-493-033 und die vorgelegte Evidenz dem Standard der evidenzbasierten Medizin und der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entsprechen. Zu beachten ist die sehr geringe Anzahl Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit einer sehr hohen Krankheitslast (präspezifiziert als BMI zur Baseline \geq 97-zigste Perzentile korrigiert für Alter und Geschlecht), das vollständige Fehlen von wirksamen und sicheren therapeutischen Alternativen und die gleichzeitige Verfügbarkeit einer wirksamen, sicheren, zugelassenen und etablierten Behandlung (Setmelanotid) die jedes andere (vergleichende) Studiendesign ausschließen. Insbesondere wäre ein solches Studiendesign nicht ethisch, damit nicht genehmigungsfähig und letztlich nicht im Interesse der betroffenen sehr vulnerablen pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Kleinkindern) und ihren Eltern bzw. Caregivern. Die Zulassungsstudie entspricht somit dem bestmöglichen Studienstandard und erlaubt eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet über einen Studienzeitraum von 52 Wochen. Anzumerken ist weiterhin:</p> <p>Für die Indikationen PPL (POMC/PCSK1/LEPR) und BBS hat das pharmazeutische Unternehmen in Zusammenhang mit früheren Nutzenbewertungen umfassende systematische Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern durchgeführt. Für diese Recherchen wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der berücksichtigten Behandlungen vorgenommen da ein hohes Interesse bestand, den Stand der medizinischen Behandlung umfassend aufzuarbeiten. Die Ergebnisse der Recherchen wurden dem G-BA vorgelegt. Ergebnis der durchgeführten Recherchen war übereinstimmend, dass mit Ausnahme von klinischen Studien mit Setmelanotid keine sonstigen klinischen Studien mit anderen Behandlungen durchgeführt und abgeschlossen wurden bzw. aktuell durchgeführt werden. Auch konnten in Behandlungsleitlinien keine Behandlungsempfehlungen identifiziert werden. Dies unterstreicht die therapeutische Notlage</p>	<p>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.</p> <p>Darüber hinaus ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten aufgrund der mit 12 Personen geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie sie später in den zugehörigen Anhörungen mit dem G-BA auch von klinischen Experten bestätigt wurden. Das pharmazeutische Unternehmen geht nun davon aus, dass dies in besonderem Maß auch für die besonders vulnerable und schutzbedürftige Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahre gültig ist, was die Durchführung einer wissenschaftlich validen vergleichenden klinischen Studie entsprechend den Anforderungen aus der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AmNutzenV) praktisch ausschließt. Darüber hinaus besteht durch das vollständige Fehlen von klinischen Studien mit sonstigen Behandlungen, unabhängig davon ob diese Therapien zugelassen oder etabliert sind, keine Möglichkeit für einen indirekten oder historischen Vergleich.</p> <p>Diese grundsätzlichen methodischen Einschränkungen werden auch von der European Medicines Agency [4] anerkannt, welche in der "Guideline on clinical trials in small populations" auf die Notwendigkeit von angepassten Studiendesigns hinweist, dabei jedoch betont, dass der Orphan Status als alleinige Begründung nicht ausreichend ist. Zu beachten sind allerdings die gültigen Vorgaben aus der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments [5], welche die Belastung aus klinischen Studien für Kinder und Heranwachsende auf ein notwendiges und ethisch vertretbares Minimum begrenzen. Auch unabhängig vom erteilten Orphan Status für Setmelanotid ergibt sich aus den vorgenannten Einschränkungen und Limitationen, dass eine vergleichende klinische Studie mit Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet im Alter von 2 bis < 6 Jahre nicht durchführbar ist und auch nicht den Bedürfnissen der betroffenen vulnerablen pädiatrischen Patienten entspricht. Ethikkommissionen handeln richtig wenn sie einer solchen vergleichenden Studie die Zustimmung verweigern.</p> <p>Zusammenfassend schließt dies die vom G-BA geforderte Vorlage von vergleichenden Studiendaten aus, unabhängig davon, ob die Evidenz einer vergleichenden Studie oder vergleichenden Analyse entstammt. Das pharmazeutische Unternehmen bittet den G-BA diese nachweisliche "Notlage" bei der Einordnung der vorgelegten Evidenz zu berücksichtigen. Die Anforderung aus der AmNutzenV zur Vorlage von vergleichenden Studiendaten sollte bei Nichtdurchführbarkeit einer solchen Studie/Analyse nicht zum Nachteil des zu bewertenden Arzneimittels ausgelegt werden. Dies gilt in besonderer Weise wenn es sich dabei um ein</p>	<p>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.</p> <p>Darüber hinaus ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten aufgrund der mit 12 Personen geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittel zur Behandlung von vulnerablen Kleinkindern mit hoher Krankheitslast und fehlenden alternativen Behandlungen handelt.	
<p>7. Berücksichtigung von Responderanalysen für den Endpunkt BMI-z in der Nutzenbewertung</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 2.3.2 (Seite 16)</u></p> <p>Bei natürlichen Skalen und z-Transformationen von natürlichen Skalen werden Responderanalysen i.d.R. nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung mittlere absolute Änderung des BMI-z Score dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Änderung berichtet.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen ist der Überzeugung, dass der generelle Ausschluss von Responderanalysen von natürlichen Skalen und z-Transformationen nicht dem wissenschaftlichen Standard der evidenzbasierten Medizin entspricht und unbegründet ist. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht daher die Berücksichtigung von präspezifizierten Responderanalysen für den Endpunkt BMI-z in der Nutzenbewertung und Darstellung in Tabelle 14 (Seite 38) der Nutzenbewertung. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 4 der Stellungnahme dargestellt und diskutiert. Für ergänzende Daten und weiterführende Analysen wird auf den entsprechenden Abschnitt in Modul 4, Seiten 102-113 verwiesen. Der Anspruch wird wie folgt begründet:</p>	<p>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.</p>

Tabelle 4: Anteil Patienten mit einer Reduktion des BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt)

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Woche 52, n/m (%)	6/7 (85,7%)	4/5 (80,0%)	10/12 (83,3%)
95% CI	[54,1; 100]	[28,4; 99,5]	[58,7; 99,8]

Quelle: Nutzendossier, Modul 4, Tabelle 4-54 (Seite 103) auf Basis CSR RM-493-033, Tabelle 11, Seite 55. Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Method. Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß. Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Responderkriteriums; m = Anzahl Patienten mit Daten; CI = Konfidenzintervall.

Die vom G-BA vorgebrachte generelle Nichtberücksichtigung von Responderanalysen für z-Transformationen und ihre Anwendung auf den Endpunkt BMI-z im Besonderen wird vom G-BA nicht begründet. Mit Ausnahme der oben zitierten Aussage finden sich in der Nutzenbewertung des G-BA keine weiteren Angaben zur Vorgehensweise des G-BA mit Begründung und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext. Ebenso lässt die Einordnung "i.d.R." unterschiedliche Interpretationen zu und ist erklärungsbedürftig. Die vom G-BA vorgebrachte Einordnung ohne Erläuterung und Begründung verwehrt dem pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit in angemessener Weise und unter Berücksichtigung der relevanten wissenschaftlichen Literatur auf die Einordnung des G-BA zu reagieren. Die Vorgehensweise des G-BA ist somit intransparent und im Widerspruch zu den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin.

Weiterhin steht die Vorgehensweise des G-BA im Widerspruch zu früheren Nutzenbewertungen des G-BA mit Setmelanotid für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit POMC/PCSK1, LEPR und BBS. In den zugehörigen Nutzenbewertungen [6,7] und Beschlüssen [8,9] hat der G-BA Responderanalysen für den Endpunkt BMI und BMI-z (sofern verfügbar) nicht grundsätzlich von einer Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ausgeschlossen und die entsprechenden Ergebnisse dargestellt und diskutiert. Die Nichtberücksichtigung ist vor dem Hintergrund der Gleichbehandlung der Verfahren nicht zu rechtfertigen.

Für die Nutzenbewertung wird die mittlere absolute und prozentuale Änderung des BMI-z-Scores zu Studienwoche 52 gegenüber Baseline herangezogen.

Die präspezifizierte Auswertung zum Anteil an Personen mit einer Reduktion des BMI-z-Scores um $\geq 0,2$ zu Woche 52 gegenüber Baseline wird 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8. Diskussion der Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline unter Berücksichtigung des im Zulassungsverfahren präspezifizierten MCID</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 2.3.2 (Seite 16)</u></p> <p>Bei natürlichen Skalen und z-Transformationen von natürlichen Skalen werden Responderanalysen i.d.R. nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung mittlere absolute Änderung des BMI-z Score dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Änderung berichtet.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen begründet in Modul 1 und Modul 4 des eingereichten Dossiers den Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen mit der erzielten Verbesserung des BMI-z gegenüber dem im Zulassungsverfahren präspezifizierten MCID (minimum clinically important difference) definiert als eine Reduktion des BMI-z um $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung in Tabelle 14 (Seite 38) Studienergebnisse zum Endpunkt BMI-z als absolute und relative Veränderung zur Studienwoche 52 versus Baseline dargestellt und diskutiert. Nicht dargestellt und diskutiert wurde das Ausmaß der Verbesserung gegenüber dem präspezifizierten MCID. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Überzeugung, dass die vom G-BA gewählte Darstellung der Studienergebnisse unzureichend ist, um den patientenrelevanten Nutzen und den Zusatznutzen von Setmelanotid abschließend zu bewerten. Das pharmazeutische Unternehmen greift an dieser Stelle die in den Modulen 1 und 4 geführte Diskussion auf und stellt die zugehörigen Analysen zusammenfassend in Tabelle 5 und Abbildung 1 dar.</p>	<p>Die präspezifizierte Auswertung zum Anteil an Personen mit einer Reduktion des BMI-z-Scores um $\geq 0,2$ zu Woche 52 gegenüber Baseline wird 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.</p>

Tabelle 5: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	10,749 (3,8400)	4,233 (1,0742)	8,034 (4,4408)
Median	9,314	4,361	7,092
Min, max	6,87; 17,21	2,64; 5,44	2,64; 17,21
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-5,185 (1,8585)	-1,331 (1,2295)	-3,433 (2,5265)
Median	-5,518	-1,066	-3,081
Min, max	-6,97; -2,07	-3,08; 0,22	-6,97; 0,22

Quelle: Nutzendossier, Modul 4, Tabelle 4-56 (Seite 108) auf Basis CSR RM-493-033; Tabelle 13, Tabelle 14.2.5.1

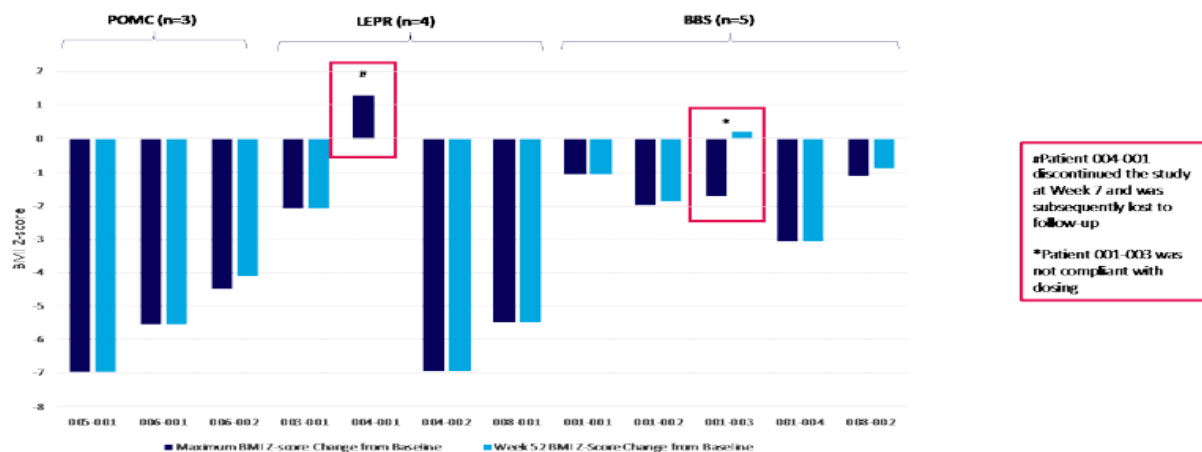
Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß. Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung

Die Daten Änderung des BMI-z-Scores über 52 Wochen in der Studie RM-493-033 werden im Beschluss zur Nutzenbewertung abgebildet.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 1: Änderung BMI-z zum letzten verfügbaren Studienvisit versus Baseline je Patient (N=12)



Quelle: Nutzendossier, Modul 4, Abbildung 4-7 (Seite 104) auf Basis CSR RM-493-033; Figure 2, Seite 56.

Für Patienten welche die maximale Reduktion des BMI-z nicht zur Studienwoche 52 erreichten wird die maximal erreichte Reduktion unabhängig vom Zeitpunkt dargestellt.

Für den sekundären Endpunkt, mittlere absolute Änderung des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 5) resultierte für die Gesamtpopulation eine mittlere Änderung (SD) des BMI-z Score von -3,43 (2,53), für Patienten mit PPL von -5,19 (1,86) und für Patienten mit BBS von -1,33 (1,23). Bei Einordnung einer Reduktion des BMI-z Scores um $\geq 0,2$ als klinisch relevante minimale Änderung (MCID) wie dies für den primären Endpunkt präspezifiziert war, entsprach die mittlere Reduktion des BMI-z Score dem 17,2-fachen, dem 25,9-fachen und dem 6,7-fachen des präspezifizierten MCID für Gesamt, PPL und BBS. Das pharmazeutische Unternehmen bewertet die berichtete mittlere Reduktion des patientenrelevanten

Die Daten Änderung des BMI-z-Scores über 52 Wochen in der Studie RM-493-033 werden im Beschluss zur Nutzenbewertung abgebildet.

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktes BMI-z welche den präspezifizierten MCID um ein Vielfaches überstieg, als dramatischen klinischen Effekt und leitet aus dem Ergebnis einen Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Abbildung 1 zeigt ergänzend die Änderung des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline für jede eingeschlossene und in der Analyse berücksichtigte Patientin und Patient (N=12). Für eine Patientin mit LEPR (004-001) wurde eine Compliance von 48% berichtet, die Patientin beendete die Studie vorzeitig in Studienwoche 7 und erfüllte nicht die präspezifizierten Anforderungen für eine Berücksichtigung in der Responderanalyse. Von den verbliebene 11 Patienten mit tatsächlicher Beendigung der Studie zur Studienwoche 52 erfüllte eine Patientin mit BBS (001-003) ebenfalls nicht die präspezifizierten Studienanforderungen. Diese Patientin im Alter von 2 Jahren mit BBS und mit einem BMI zur Baseline oberhalb der 99-zigsten Perzentile sprach zunächst deutlich auf eine Behandlung mit Setmelanotid an (Reduktion BMI-z von 4,36 auf 2,65 zur Studienwoche 12). Jedoch wurde wegen einem aufgetretenen TEAE (Anstieg der Häufigkeit von epileptischen Anfällen die bereits vor Studienbeginn präsent und somit ohne Bezug zur Studienmedikation waren) die verabreichte Dosis von Studienwoche 12 bis Studienwoche 26 von 0,5mg auf 0,25mg abgesenkt, was zu einem nicht umkehrbaren Anstieg des BMI zum Studienende nach 52 Wochen Behandlung führte. Die Compliance für Patientin 001-003 wurde mit 66,9% berichtet.</p> <p>Von den verbliebenen 10 von 12 Patienten (83,3%) erreichten alle Patienten eine Reduktion des BMI-z zur Studienwoche 52 versus Baseline die deutlich oberhalb des präspezifizierten MCID lag. (Abbildung 1). 7 Patienten berichteten die maximal erreichte Reduktion des BMI-z zum Studienende, 3 Patienten zum Zeitpunkt eines früheren Studienvisits, der berichtete Unterschied zwischen beiden Messungen war für diese Patienten jedoch gering.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen bittet den G-BA zu erläutern, warum die entsprechenden Analysen unter Berücksichtigung des präspezifizierten MCID nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.</p>	<p>Da die vorgelegten, einarmigen Daten keinen Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf ermöglichen, ist der Vorteil im Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>Die präspezifizierte Auswertung zum Anteil an Personen mit einer Reduktion des BMI-z-Scores um $\geq 0,2$ zu Woche 52 gegenüber Baseline wird 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>9. Patientenrelevanz für den Endpunkt Hüftumfang</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 2.3.2 (Seite 18)</u></p> <p>Der Endpunkt "Hüftumfang" wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt "Hüftumfang" ist nicht per se patientenrelevant. Hinweise auf eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden vom pU nicht vorgelegt. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.4 (Seite 35)</u></p> <p>Der Endpunkt "Hüftumfang" wurde in der in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt (Abschnitt 4.4 Morbidität, Seite 35)</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>"Hüftumfang" ist ein etablierter patientenrelevanter anthropometrischer Morbiditätsendpunkt und Risikofaktor für krankheitsbedingte Begleiterkrankungen und Komplikationen, der eine valide Aussage zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Krankheitslast der betroffenen Patienten mit Adipositas erlaubt [10,11]. Der Endpunkt bedarf keiner Validierung als möglicher Surrogatendpunkt für z.B. Körpergewicht oder BMI.</p> <p>"Hüftumfang" ist in der medizinischen Wissenschaft als Endpunkt etabliert und wird in Zusammenhang mit der klinischen Entwicklung von Behandlungen zur Gewichtsreduktion für Heranwachsende und Erwachsene mit Adipositas als sekundärer Endpunkt empfohlen [10,11]. Daten zum Endpunkt wurden für das betrachtete Anwendungsgebiet der Zulassungsbehörde vorgelegt und als eigenständiger Endpunkt unabhängig vom Körpergewicht oder BMI diskutiert. Die Bedeutung und Eigenständigkeit des Endpunktes lässt sich auch aus der wachsenden Bedeutung von nicht-gewichtsbezogenen Endpunkten für die Regelversorgung und Disease Management ableiten wie z.B. dem Verhältnis von Hüft- und Taillenumfang.</p>	<p>Der Endpunkt „Hüftumfang“ ist nicht per se patientenrelevant. Hinweise auf eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der wissenschaftlichen Literatur wird "Hüftumfang" als ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Adipositas bewertet. So bewerten Cameron [12,13] auf Basis von Populationsstudien Taillen- oder Hüft-Umfang als ergänzende aussagefähige Indikatoren zur Beurteilung des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos von Patienten mit Adipositas. Die medizinische Forschung weist hierbei Taillen- und Hüftumfang eine eigenständige Datenqualität und Aussagekraft zu.</p>	
<p>10. Patientenrelevanz für den Endpunkt Hunger und Datenerhebung mit dem CGIS und CGIC</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.4 (Seite 35): Morbidität</u></p> <p>Die Endpunkte "CGIS" und "CGIC" wurden in der vorliegenden Operationalisierung mit unklarer Patientenrelevanz eingeschätzt. Ergebnisse zum "CGIS" werden ergänzend dargestellt. Ergebnisse zum "CGIC" werden wegen zusätzlichen Validitätseinschränkungen aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass keine Selbsteinschätzung durch die Patientin/den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die jeweilige Betreuungsperson (CGIS/CGIC) erfolgt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.</p> <p><u>Abschnitt 2.3.2 (Seite 15): Endpunkte/Morbidität/CGIS und CGIC (Hunger)</u></p> <p>Der pU führt unter der Begrifflichkeit "Hunger" zwei Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Caregiver Global Impression of Severity (CGIS) und • die Caregiver Global Impression of Change (CGIC) <p>Die CGIS wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz/Validität ergänzend dargestellt. Der CGIC wird wegen zusätzlicher Validitätseinschränkung (Recall bias) nicht berücksichtigt, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.</p> <p>... Bei der rückwirkenden Einschätzung des Hungergefühls, wie sie für den PGIC des Global Hunger Questionnaires erfolgte, müssen die Betreuer in der Lage sein, sowohl den gegenwärtigen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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, dem Recall Bias [14-16]. Eine Verzerrung durch Recall-Bias wird insbesondere beim CGIC gesehen, weshalb wiederholte zeitnahe Erhebungen der Symptomschwere (inklusive einer Erhebung zur Baseline) grundsätzlich präferiert werden (CGIS).</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p> <p>Der G-BA greift in seinen Ausführungen zum Endpunkt Hunger Aspekte der Datenerhebung und der Validität der eingesetzten Fragebogeninstrumente auf. Das pharmazeutische Unternehmen begrüßt die vom G-BA angestoßene Diskussion zur Datenerhebung die sich insbesondere durch eine rückwirkende Einschätzung des Hungers und eine erforderliche Transformation durch eine betreuende Person (Eltern, Caregiver) ergibt. Gleichzeitig ist das pharmazeutische Unternehmen jedoch der Überzeugung, dass die gewählte Vorgehensweise und die berücksichtigten Fragebogeninstrumente CGIS und CGIC dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und die vorgelegten Daten der bestmöglichen Evidenz in der untersuchten Altersgruppe im Alter von 2 bis < 6 Jahren für den Hunger entsprechen. Der G-BA erkennt dies grundsätzlich an indem er die gewählte Operationalisierung als nachvollziehbar bewertet.</p> <p>Der G-BA führt aus, dass es sich beim Endpunkt "Hunger" um ein subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene handelt, das durch die Betreuungsperson nicht erfasst werden kann. Vielmehr kann der Hunger am Verhalten der Kinder bemessen werden. Der G-BA kritisiert, dass in der Operationalisierung des Endpunktes die durch das Hungergefühl bedingte Beeinträchtigungen fehlen und stuft den Endpunkt in Folge als nicht valide ein.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen ist der Auffassung, dass der Endpunkt valide und angemessen ist für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Hierbei ist zu erwarten, dass die symptomatische (Verhaltens-) Ausprägung des Endpunkts Hunger (z.B. Nahrungssuchverhalten)</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 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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und daraus resultierende Einschränkungen (z.B. Zurückgezogenheit) individuell sehr unterschiedlich ausfallen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Betreuungspersonen einordnen können, welches Muster an Äußerungen, Verhalten und Beeinträchtigungen mit dem zugrundeliegenden Hungergefühl kausal in Verbindung stehen und wie sich dies über die Zeit verändert. Das vom G-BA angemerkte Fehlen von Angaben zu Beeinträchtigungen ist in diesem Fall nicht zu kritisieren, da die Datenerhebung offen sein sollte für patientenindividuell unterschiedliche Ausprägungen. Dies ist für beide Fragebogeninstrumente, CGIC und CGIS, gegeben. Würden die Fragebogeninstrumente ihrerseits auf einzelne definierte Beeinträchtigungen abstellen wie vom G-BA angemerkt, wäre das mit dem Risiko einer Verzerrung verbunden.</p> <p>Weiterhin führt der G-BA aus, dass die Datenerhebung durch einen möglichen Recall Bias belastet ist, was zu einer möglichen Verzerrung der Studienergebnisse führen kann. In diesem Zusammenhang weist der G-BA darauf hin, dass dieser Effekt umso größer sein kann, je länger das Erinnerungsintervall ist und folgert, dass dies besonders auf den GCIC zutreffen könnte, da hier der aktuelle Hunger in Bezug zum Hunger vor Studieneinschluss gesetzt wird.</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen ist sich der grundsätzlichen Problematik eines Recall Bias gewusst. Diese Problematik ist in der medizinischen Literatur bekannt und gilt für alle PRO-Instrumente, die sich auf einen Ausgangswert zur Baseline beziehen und somit kein Problem das spezifisch für den Endpunkt Hunger und die Fragebogeninstrumente CGIS und CGIC ist. Aufgrund der zunehmenden Berücksichtigung von Global Impression Scales (GISs) in der klinischen Forschung haben Zulassungsbehörden wie die FDA auf die Notwendigkeit hingewiesen, dass die berücksichtigten Fragebogeninstrumente valide, aussagefähig und responsive sind [17]. Dieses Kriterien sind für den CGIS und CGIC gegeben die als validierte Fragebogeninstrumente verfügbar sind [18].</p> <p>Ergänzend verweist das pharmazeutische Unternehmen darauf hin, dass in der Zulassungsstudie die Ergebnisse für den CGIS mit einer Recall-Zeitspanne von einer Woche und dem CGIC mit einer Recall-Zeitspanne von bis zu 52 Wochen weitgehend konsistent sind. Wie in Tabelle 17 (Seite 45) und Tabelle 18 (Seite 45) der G-BA Nutzenbewertung für den CGIS und CGIC dargestellt, resultierte für beide Instrumente eine Reduktion des Hungergefühls (jeweils berichtet vom</p>	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse des CGIS werden daher trotz dieser Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>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).</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird der CGIC nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da dieser den globalen Hungerstatus über ein sehr</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Caregiver) zur Studienwoche 52 versus Baseline. Für den CGIS resultierte aus den Angaben der Caregiver (N=11) für 3 Patienten eine Verschlechterung, für einen Patienten keine Änderung und für 7 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung des Hungers zur Studienwoche 52 versus Baseline. Für den CGIC resultierte für 10 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung und für einen Patient eine Verschlechterung des Hungers zur Studienwoch 52 versus Baseline. Die Ergebnisse sind in ihrer Ausrichtung vergleichbar, in ihrem Ausmaß jedoch unterschiedlich.</p> <p style="text-align: center;">A.</p>	<p>großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erhob.</p>
<p style="text-align: center;">11. Patientenrelevanz für den Endpunkt Lebensqualität und Datenerhebung mit dem PROMIS® Global Health Instruments</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung; Abschnitt 4.4 (Seite 35): Lebensqualität</u></p> <p>Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.</p> <p>Der pU legt keine Untersuchungen zu psychometrischen Gütekriterien für das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Die PROMIS-Eltern-Proxy-Instrumente sind für Eltern gedacht, die über ihre Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren berichten möchten. Für diese Altersgruppe wurde das Instrument entwickelt und validiert.</p> <p>Durch die PROMIS Entwicklergruppe wurde zudem ein Fragebogen für die Altersgruppe von 1-5 Jahren entwickelt, der vom vorliegenden Instrument in Teilen abweicht, um sicherzustellen, dass die entwicklungsrelevanten Aspekte, die in der Version für ältere Kinder und Jugendliche möglicherweise nicht abgedeckt sind, angemessen berücksichtigt werden.</p> <p><u>Erwiderung Rhythm Pharmaceuticals</u></p>	

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Version 1.0 des klinischen Studienprotokolls für die Zulassungsstudie RM-493-033 trägt das Datum 1. März 2021, der erste Patient wurde am 08. März 2022 in die klinische Studie eingeschlossen. Die auf der PROMIS Health Measures Website (https://www.healthmeasures.net/index.php) verfügbaren Angaben zum Early Childhood Parent Report Global Health 8a benennen den 1. April 2021 als Erstpublikationsdatum. Es ist daher davon auszugehen, dass der vom G-BA als geeignet eingestufte Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre zum Zeitpunkt der Studienvorbereitung nicht oder nicht in allen erforderlichen Sprachen (Spanisch) vorlag. Auch erscheint ein späteres Amendment der klinischen Studie und Berücksichtigung des Early Childhood Parent Report Global Health 8a im weiteren Verlauf der Studie nicht sinnvoll, da die präspezifizierte Anzahl der Patienten in der Studie sehr gering war. Die Vorgehensweise ist somit begründet und nachvollziehbar.</p> <p>Der in der Zulassungsstudie berücksichtigte Fragebogen "PROMIS Global Health Parent Proxy" war somit zum Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Studie das einzig verfügbare validierte Fragebogeninstrument, das eine strukturierte Datenerhebung durch die Caregiver ermöglichte. Die Anmerkung des G-BA, dass das Fragebogeninstrument für die Altersgruppe 5 bis 17 Jahre entwickelt und validiert wurde nicht aber für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre ist richtig, adressiert aber das eigentliche zugrundeliegende Problem nicht. Für die sehr seltenen Krankheitsausprägungen POMC/PCSK1, LEPR und BBS mit Adipositas mit zusätzlicher Einschränkung auf die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre sind Untersuchungen zu psychometrischen Gütekriterien mit dem Ziel den "PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire" zu validieren aus methodischen Gründen auszuschließen.</p> <p>Somit bekräftigt das pharmazeutische Unternehmen die bereits im Dossier vorgebrachte Einschätzung, dass die in der Zulassungsstudie vorgelegte Evidenz der bestmöglichen Evidenz zur Lebensqualität im Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren entspricht. Die vom G-BA vorgebrachte Kritik zur methodischen Vorgehensweise und Auswahl des Fragebogeninstrumentes ist unbegründet. Die grundsätzlich begründete Vorgabe des G-BA zur Validierung von Fragebogeninstrumenten sollte den methodischen Gegebenheiten</p>	<p>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 Eltern-berichtete 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.</p>

Stellungnehmer: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und epidemiologischen Limitationen Rechnung tragen und in der Nutzenbewertung bei der Bewertung der vorgelegten Evidenz berücksichtigt und kritisch hinterfragt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Rythm

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. IFA GmbH/Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung Dsfl 1 St., P17 896 383. Arzneimittel, verschreibungspflichtig, Sonderregelung. Rhythm Pharmaceuticals. Stand 15. Juni 2025
2. IFA GmbH/Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung Dsfl 10 St., P18 360 130. Arzneimittel, verschreibungspflichtig, Sonderregelung. Rhythm Pharmaceuticals. Stand 15. Juni 2025
3. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-033. Clinical Study Report (CSR). Final. A phase 3 multicenter, 1-year, open-label study of setmelanotide in pediatric patients aged 2 to <6 years of age with rare genetic causes of obesity. 04.03.2024
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/2005. 1. February 2007
5. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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. Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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. Datum 15. August 2023
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzgebung (SGB V). Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). Datum 1. Dezember 2022
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzgebung (SGB V). Setmelanotid (neues Anwendungsgebiet: Adipositas und Kontrolle von Hunger, Bardet-Biedl-Syndrom, ≥ 6 Jahre). Datum 2. November 2023
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 23. June 2016
11. Federal Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Developing products for weight management. Draft guidance. February 2007
12. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. International Journal of Epidemiology 2012; 41, 484-494

13. Cameron AJ, Romaniuk H, Orellana L et al. Combined influence of waist and hip circumference on risk of death in a large cohort of European and Australian adults. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(13):e015189. Doi:10.1161/JAHA.119.015189
14. Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL et al. Global perceived effect scales provided reliable assessments of the health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010; 63, 760-766
15. Nixon A, Doll H, Kerr C et al. Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 25
16. Norman GR, Stratford P and Regehr G. Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997; 50, 869-879
17. Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L et al. Use of patient and investigator global impression scales: a review of food and drug administration-approved labelling, 2009 to 2019. *Value Health* 2021; 24, 1016-1023
18. Mapi-Trust. CGI. Clinical Global Impressions scale – Improvement, severity, change and efficacy (CGI-I, CGI-S, CGI-C and CGI-E). National Institute of Health (NIH). 2024

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19. Juni 2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid / Imcivree
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Setmelanotid (Imcivree®) ist als Orphan Drug zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschl. PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.</p> <p>POMC/LEPR sind ausgesprochen seltene genetische Formen einer Adipositas. Sie gehen ab frühester Kindheit mit hoher Krankheitslast in Verbindung mit Hyperphagie als weiterem Leitsymptom einher. Da die eigentliche "Störung" im Hypothalamus lokalisiert werden kann, ist die Erkrankung nicht mit einer Adipositas im üblichen Sinn gleichzusetzen. Der Wirkstoff Setmelanotid adressiert diese seltene Form spezifisch und ist daher nicht vergleichbar mit anderen Wirkstoffen zur Gewichtskontrolle.</p> <p>Es ist vor diesem Hintergrund hervorzuheben, dass der pharmazeutische Unternehmer für POMC/LEPR eine spezifisch wirkende Behandlungsoption entwickelt hat. Über eine Zulassungserweiterung ist nun eine Behandlung von Kindern bereits ab 2 Jahren möglich.</p> <p>Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Patientengruppe ist klein und leidet ab frühesten Kindheit unter einer erheblichen Krankheitslast, weshalb eine frühzeitige Behandlung besonders wichtig ist, um eine anhaltende Gewichtsreduktion zu erreichen und um langfristige Schäden zu vermeiden.</p>	<p>Die Ausführungen zur Indikation und zum Patientenkollektiv werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die 52-wöchige, offene Phase-3-Studie mit multizentrischem Ansatz stellt angesichts ethischer und arzneimittelrechtlicher Einschränkungen, die mit Untersuchungen in der Patientenpopulation junger Kinder verbunden sind, das bestmögliche Studiendesign dar und liefert eine hohe Evidenzqualität.</p> <p>Auch aufgrund der sehr geringen Patientenzahl, des Fehlens wirksamer Alternativen und der besonderen Vulnerabilität der betroffenen Kinder ist eine vergleichende oder Placebo-kontrollierte Studie weder durchführbar noch ethisch vertretbar.</p> <p>Die vorgelegten Studiendaten erfüllen die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin, etwaige Limitationen der Datenlage sollten nicht zum Nachteil des Arzneimittels ausgelegt werden.</p>	
<p><u>Endpunkte Hunger und Lebensqualität</u></p> <p>Die Endpunkte Hunger und Lebensqualität, gemessen mit den etablierten PRO-Instrumenten CGIS/CGIC und PROMIS, sind klinisch relevant und zeigen eine deutliche Verbesserung bis Woche 52 gegenüber der Baseline, weshalb sie auch unter Berücksichtigung der o. g. besonderen Rahmenbedingungen der Studiendurchführung bei Kindern und Jugendlichen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Ein möglicher Recall Bias bei der Bewertung des Hungergefühls stellt ein allgemeines methodisches Problem beim Vergleich eines aktuellen mit einem erinnerten Gesundheitszustand dar, wenn vergleichende Studien nicht möglich sind. Dies sollte daher nicht zur Abwertung der Daten führen.</p>	<p>Die Ergebnisse zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ werden aufgrund unzureichender Validierung in der Population des Anwendungsgebiets nicht für die Nutzenbewertung herangezogen</p> <p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

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:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	18. Juni 2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Am 02. Juni 2025 wurde die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO zum Wirkstoff Setmelanotid im neuen Anwendungsgebiet (AWG) Adipositas und 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 bei Kindern von ≥ 2 bis < 6 Jahren veröffentlicht (1).</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Tirzepatid (Mounjaro®) (2) mit einer Indikation zum Gewichtsmanagement bei Adipositas/Übergewicht im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA zu Setmelanotid in der zuvor genannten Adipositas-Indikation.</p> <p>Wir begrüßen, dass der G-BA in seiner Nutzenbewertung für das betreffende AWG sowohl das Körpergewicht als auch den Body Mass 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 (3).</p>	<p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein zentrales Merkmal darstellt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Endpunkt Hüftumfang wird dagegen in der Nutzenbewertung aufgrund einer vom G-BA als nicht-gegeben bezeichneten Patientenrelevanz nicht berücksichtigt (1). 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 Taillenumfanges herangezogen wird (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beiden Endpunkte Körpergewicht und 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>Generell sollten auch weitere anthropometrische Messparameter bzw. Endpunkte für eine Adipositas wie Hüftumfang, Taillenumfang (5, 6) 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 (7).</p>	<p>Der Endpunkt „Hüftumfang“ ist nicht per se patientenrelevant. Hinweise auf eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein zentrales Merkmal darstellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

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: Adipositas und 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 bei Kindern von ≥ 2 bis < 6 Jahren. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8481/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-1166.pdf. Zuletzt aufgerufen am 18.06.2025.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro® Injektionslösung in einem Fertigpen. Februar 2025.
3. 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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse Adipositas – Erwachsene. Vorbericht (vorläufige Bewertung) 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/v21-05_leitliniensynopse-adipositas-erwachsene_abschlussbericht_v1-0.pdf. Zuletzt aufgerufen am 18.06.2025.
5. 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.
6. 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.
7. 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 der Fr. Prof. Dr. Grüters-Kieslich

Datum	22.06.2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid - 2025-03-01-D-1166
Stellungnahme von	Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkung	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 Behandlung mit MC4 Rezeptoragonisten in der Klinik für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie und dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie der Charité gelegt. Beide Institutionen wurden zu diesem Zeitpunkt von mir geleitet. Inzwischen bin ich emeritierte Professorin der Charité auf Lebenszeit und weiterhin in der Forschung tätig, aber nicht mehr in die Verordnung von Medikamenten eingebunden. Daher möchte ich als unabhängige Expertin zur Behandlung bei 2-6 jährigen Kindern mit genetisch bedingten Adipositasformen Stellung nehmen.</p>	
<p>Bei der Therapie mit Setmelanotid der hypothalamisch bedingten monogenen Adipositas, die durch Mutationen im POMC-, PCSK1-, Leptinrezeptor-Gen oder in den für das Bardet Biedl Syndrom verantwortlichen Genen verursacht ist, handelt es sich um eine Form der Präzisionsmedizin, die auf den spezifischen Pathomechanismus der Adipositas bei diesen genetischen Erkrankung ausgerichtet ist. Bei diesen angeborenen Erkrankungen führen Genvarianten zu einer nicht ausreichenden Funktion des zentralen Leptin-Melanocortin Regelkreis der Appetitregulation im Hypothalamus Die Adipositas beruht somit auf einem unstillbaren Hunger der Patienten und Patientinnen, der neben der Entwicklung der schweren Adipositas mit dem Risiko von Komorbiditäten bei kleinen Kindern ohne Behandlung auch andere Beeinträchtigungen zur Folge hat (Verhaltensauffälligkeiten,</p>	<p>Die Ausführungen zum Anwendungsgebiet und zum Wirkmechanismus von Setmelanotid werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konzentrationsschwierigkeiten, eingeschränkte psychomotorische Entwicklung) zur Folge hat. Darüberhinaus ist ihre Pflege gegenüber gesunden Kindern erschwert und die Familien erfahren häufig Diskriminierungen. Hyperphagie und Adipositas verursachen den Großteil der Krankheitslast. Die Therapie mit Setmelanotid 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. Diese Therapie stellt gegenüber anderen ungezielten Therapiemöglichkeiten einschließlich der bariatrischen Chirurgie, die einzig dauerhaft wirksame Form dar. Bisher wird die Therapie ab einem Lebensalter von 6 Jahren durch die GKV finanziert. Da Kinder aber bereits in den ersten Lebensjahren die Symptome Hyperphagie und Adipositas aufweisen ist eine Therapie gerade auch in diesem Lebensalter wichtig, um zu vermeiden, dass eine sekundäre Fixierung des gestörten Verhaltens erfolgt. Die hochsignifikanten Effekte der eingereichten Studiendaten zeigen, dass eine möglichst frühe Therapie zu durchweg positiven Effekten ohne Nebenwirkungen führt und diese neue Therapie daher auch für Kinder von 2-6 Jahren eingeführt werden sollte.</p>	
<p>Die Fallzahl der Studienpopulation ist mit n= 12 klein. Dies ist bei der Prävalenz der Erkrankungen dennoch eine hohe Fallzahl, insbesondere auch, weil die genetische Diagnostik einer Adipositas bei Kindern im Alter von 2- 6 Jahren auch bei ausgeprägten Formen bislang nicht immer in der Routine umgesetzt wird. Aus ethischen Gründen ist es aber erforderlich, so bald wie möglich den therapeutischen Effekt auch unterhalb eines Alters von 6 Jahren zu ermöglichen, da bei den genetisch bedingten Erkrankungen sich die Frage der Behandlung auch bei</p>	<p>Insgesamt wurden 12 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 7 Personen mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel (PPL) und 5 Personen mit BBS.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jüngeren Geschwistern stellt und generell Kinder mit einem Alter unterhalb der bisherigen Altersgrenze bereits signifikant durch Symptome belastet sind.</p>	
<p>Die Nichtberücksichtigung der hochsignifikanten Effekte auf den BMI z-score und die Hyperphagie in der Nutzenbewertung sind in keiner Weise nachvollziehbar. In der zur Bewertung stehenden Altersgruppe zeigt sich ein eindeutiger und hochsignifikanter Effekt. Der BMI z-score ist international als der relevanteste Parameter anerkannt und für die Beurteilung des Hungers wurde das Instrument eingesetzt, das international ebenfalls als das derzeit beste angesehen wird.</p>	<p>Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da die Gewichtszunahme ein zentrales Merkmal darstellt.</p> <p>Insgesamt 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.</p>
<p>Für die Beurteilung des Effekts auf das Hungergefühl gibt es bislang kein für die sehr kleine Fallzahl der genetisch bedingten hypothalamisch bedingten Adipositasformen validiertes Instrument. Das eingesetzte Instrument ist international zur Erfassung des Hungers jedoch anerkannt und es nicht akzeptabel, dass die hochsignifikanten Effekte auf den Hunger bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Grundsätzlich wird dem Endpunkt „Hunger“ in der vorliegenden Indikation eine große Bedeutung zugesprochen.</p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse des CGIS werden daher trotz dieser Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</p>
<p>Da es sich bei der Behandlung der genetisch bedingten Formen der hypothalamisch bedingten Adipositas bei Kleinkindern um einen völlig neuen Therapieansatz in dieser Altersgruppe handelt, muss die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikationsstellung, Behandlung und potentielle Therapieabbrüche bei Unwirksamkeit durch multidisziplinäre und altersübergreifende Teams erfolgen, die über eine ausreichende Erfahrung in der Behandlung dieser ultraseltenen Erkrankung haben, um eine möglichst valide Einschätzung der Indikation und des Behandlungserfolgs zu erzielen und nicht erfolgreiche Therapien zeitnah zu beenden. Dies ist insbesondere im frühen Kindesalter unerlässlich, da eine hohe Plastizität der Entwicklung des ZNS vorliegt, das das Zielorgan der Therapie ist. Daher sollte die Therapie von einem Team aus pädiatrischen Endokrinologen, Psychologen und im Falle der Bardet Biedl Syndroms von pädiatrischen Nephrologen vorbehalten sein, die über die hierfür notwendige Erfahrung verfügen. Es gibt in Deutschland eine ausreichende Anzahl von Zentren, die auch den Kriterien eines NAMSE Typ B Zentrums entsprechen.</p>	<p>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.</p>

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)
S 33, Z 28	<p>Anmerkung: Entsprechend kann für einen nicht genau spezifizierten Anteil an Studienteilnehmenden eine Untertherapie vorgelegen haben.</p> <p><i>Aufgrund des jungen Lebensalters (2 – 6 Jahre) und bislang fehlender Erfahrungen in diesem Alter wurde zurecht eine vorsichtige Dosisescalation gewählt. Da aber alle Patienten mit einer hochsignifikanten Reduktion des BMI und des Hungergefühls reagiert haben kann hier nicht von einer Untertherapie gesprochen werden.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der in diesem Alter notwendigen zurückhaltenden Dosisescalation wurde die Dosis bei älteren Patienten unterschritten ohne in den Ergebnissen einen Anhalt für eine Untertherapie zu registrieren.</p>	<p>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 ≥ 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.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 28 Z 23	<p>Anmerkung: Alle 3 Personen, die zu Baseline „gar nicht hungrig“ waren haben sich jedoch ebenfalls um mindestens eine Kategorie verschlechtert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung „Verschlechtert“ ist ein ungeeigneter Ausdruck, der missverstanden werden kann. Es sollte verringert heißen, da es sich um eine Verbesserung der Symptomatik handelt.</p>	Alle 3 Personen, die zu Baseline „gar nicht hungrig“ waren, haben sich um mindestens eine Kategorie verschlechtert (d.h. sie waren nach 52 Wochen entweder „etwas hungrig“ oder „mäßig hungrig“).
S 18 Z 29 und S 19 Z 20	<p>Die CGIS wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz/Validität ergänzend dargestellt.</p> <p>Bei „Hunger“ handelt es sich um ein subjektives Empfinden mit starker Relevanz auf Individualebene. Die Erfassung des „Hungers“ durch die Betreuungsperson kann jedoch nicht das subjektive Empfinden der Kinder erfassen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Aussage und der Nichtbeachtung in der Nutzenbewertung muss entschieden widersprochen werden. Die Eltern oder Betreuungspersonen können sehr wohl das Empfinden der Kinder erfassen. Es handelt sich um 2-6 jährige Kinder, die zeitlich umfänglich und eng von den Eltern betreut werden. Diese können aufgrund des Verhaltens des Kindes Rückschlüsse auf den Hunger ziehen, denn in diesem Lebensalter sind andere Verhaltensweisen, die zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme führen wie Langeweile, nudging durch Werbung, Nachahmung von peer Verhalten etc nicht vorhanden. Kinder in dem Alter von 2- 6 Jahren artikulieren ihren Hunger noch oft durch Schreien oder erhebliche Unruhe. Wird Nahrung in einem für das Alter angemessener Menge angeboten, so fordern die Kinder mehr ein oder erscheinen bereits nach kurzer Zeit wieder hungrig zu sein. Ferner besteht keine absolute Neigung zu bestimmten Nahrungsmitteln z.B. Süßwaren, sondern die Kinder nehmen oft jedes Nahrungsmittel an. Sind nicht betroffene Geschwister vorhanden erklären Eltern sehr präzise, dass ein signifikant größerer Hunger bei den Patienten vorhanden ist (meist schon im 1. Lebensjahr)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Grundsätzlich wird 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.</p> <p>Die Ergebnisse des CGIS werden daher trotz dieser Unsicherheiten ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund des jungen Alters der Patienten ist die Beurteilung des Hungers durch die Eltern als valider Parameter der Selbsteinschätzung eindeutig, daher sind die Ergebnisse des CGIS bei der Bewertung des Nutzens zu berücksichtigen</p>	
S 20 Z1	<p>Bei der rückwirkenden Einschätzung des Hungergefühls, wie sie für den PGIC des Global Hunger Questionnaires 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.</p> <p>Die Eltern der Kinder in diesem frühen Lebensalter äußern in der Regel spontan ohne Befragung bereits nach wenigen Wochen, dass sie beeindruckt sind vom geänderten Verhalten des Kindes, dass deutlich weniger Hunger hat und sich auch die Portionen deutlich verringert haben. Daher ergibt sich kein bias durch den Zeitpunkt der Dokumentation.</p>	<p>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).</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da der Effekt der Therapie auf das Essverhalten sehr zeitnah nach Therapiebeginn registriert werden kann, ergibt sich kein bias durch den dokumentierten Zeitpunkt nach 52 Wochen.</p>	
S 14 Z 31	<p>Erhebungen, welche sich auf den Zustand von Personen beziehen, die nicht unmittelbar als Patientinnen oder Patienten in die Studie eingeschlossen wurden (bspw. auf Erziehungsberechtigte oder Betreuende), gelten in der Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant.</p> <p>Dies ist für die Altersgruppe in dieser Nutzenbewertung nicht akzeptabel, da die Beurteilung der Symptomatik und ihrer Änderung nur durch die Betreuungspersonen, in der Regel die Eltern, möglich ist. Sowohl die Angaben zum Hunger als auch die Angaben zur Veränderung des Hungers sind ein wichtiges und valides Kriterium zur Beurteilung der Wirkung als auch des Nutzens. Das ständige Hungergefühl, das einer Sucht ähnelt, hat sowohl Auswirkungen auf die Lebensqualität des Kindes als auch der Eltern. Daher muss die Einschätzung der Eltern in die Bewertung einbezogen werden, da in diesem Lebensalter keine Selbsteinschätzung möglich ist.</p>	<p>Der „PROMIS Global health questionnaire“ wurde für die Erhebung der Lebensqualität von Erziehungsberechtigten/Betreuenden eingesetzt, welche im Rahmen der Nutzenbewertung keine Bewertungsrelevanz aufweist.</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>,</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der zu bewertenden Altersgruppe (2-6 Jahre) ist eine Selbsteinschätzung nicht möglich, daher muss auf die Beurteilung der Personen, die die Betreuung im Wesentlichen übernehmen-</p> <p>in der Regel die Eltern - in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
S 33 Z 33	<p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar.</p> <p>Da in den Kohorten, der bislang behandelten, auch der älteren Patientinnen und Patienten, keinerlei Abhängigkeiten des Therapieerfolgs von der Abstammung zu verzeichnen ist, gibt es keinen Grund anzunehmen, dass die Übertragbarkeit in den deutschen Kontext eingeschränkt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Es ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung des Zusatznutzens.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es gibt es keinen Anhalt für eine eingeschränkte Übertragbarkeit in den deutschen Kontext.</p>	
S 35 Z 27	<p>Der Effekt von Setmelanotid auf den BMI kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohem Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>In Anbetracht der signifikanten Adipositas und der hochsignifikanten Abnahme des BMI und des BMI z-scores ist die Ablehnung einer abschließenden Beurteilung nicht nachvollziehbar. Aufgrund der Limitierung der verfügbaren Fallzahl ist das Ergebnis eindeutig und hochgradig signifikant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Anbetracht der Verfügbarkeit einer nur kleinen Fallzahl der ultraseltenen Erkrankungen mit einem erheblichen medical need ist das Ergebnis der Reduzierung des BMI und BMI z-scores der untersuchten Patienten als erheblicher Nutzen zu bewerten.</p>	<p>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.</p> <p>Darüber hinaus ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten aufgrund der mit 12 Personen geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.</p>

5.5 Stellungnahme des Hr. Dr. Metin Cetiner

Datum	20. Juni 2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid/Imcivree
Stellungnahme von	<i>Dr. Metin Cetiner, Kinderklinik 2, Uniklinik Essen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben meiner klinischen Tätigkeit als Oberarzt an der Uni-Kinderklinik Essen mit den Schwerpunkten pädiatrische Nephrologie, Sonografie und Transplantationsmedizin, betreue ich im Rahmen des vom BMBF geförderten Neocyst-Konsortiums das Register Bardet-Biedl Syndrom (Stand 5. Juni 2025 enthält dieses Register 203 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 Neocystprojektes und habe 2019, 2021 und 2024 Patiententage zu BBS organisiert. Zum aktuellen Zeitpunkt behandeln wir 66 Patienten mit BBS mit Setmelanotid an der Uni-Kinderklinik Essen.</p> <p>Die vorgelegte Stellungnahme entspricht meiner eigenen Einschätzung und beruht auf meiner langjährigen ärztlichen Erfahrung bei der Behandlung der betroffenen Patienten. Gleichzeitig ist mir das Unternehmen Rhythm Pharmaceuticals seit 2022 bekannt und ich stehe dem Unternehmen seit zwei Jahren beratend zur Seite, so dass ich auch in dieser beratenden Funktion für Rhythm an dieser Stellungnahme teilnehme.</p> <p>Die von Rhythm Pharmaceuticals vorgelegte Zulassungsstudie für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist eine ausgesprochen wichtige und aussagefähige klinische Studie in einer sehr kleinen und sehr vulnerablen Patientenpopulation mit einer hohen Krankheitslast ohne wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeiten. Das Studiendesign, eine einarmige offene klinische Studie von 52 Wochen Dauer, ist angemessen für die untersuchte sehr kleine Patientenpopulation und auch die einzig mögliche Studie unter ethischen Gesichtspunkten. Jede aktiv oder Placebo kontrollierte Studie ist abzulehnen, da</p>	<p>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).</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für jede denkbare Vergleichstherapie keine unterstützenden Daten vorliegen während mit Setmelanotid eine wirksame, sichere und in klinischen Studien untersuchte Behandlung verfügbar ist.</p> <p>Auch wurde mit dem BMI-z ein primärer Endpunkt berücksichtigt, der in Zusammenhang mit pädiatrischen Patienten in der medizinischen Wissenschaft und Regelversorgung von hoher Relevanz ist und eine sichere Adjustierung für Alter und Geschlecht erlaubt. Für den primären Endpunkt erreichten beachtliche 83,3% (10 von 12) der in der Analyse berücksichtigten Patienten das präspezifizierte Responderkriterium "Reduktion des BMI-z von $\geq 0,2$". Gleichzeitig resultierte für den ebenfalls präspezifizierten Endpunkt "Mittlere Reduktion des BMI-z" eine Änderung von -3,43 was den 17-fachen des definierten minimalen Responderkriteriums entspricht. Beide Ergebnisse zeigen überzeugend das klinische Potential von Setmelanotid bei Kleinkindern und das Ausmaß der klinischen Verbesserung gegenüber einem definierten minimalen Antwortkriterium. Die Bedeutung dieser Verbesserung ist besonders hervorzuheben, da die betroffenen Kleinkinder und ihre Eltern mit Setmelanotid erstmals eine spürbare und anhaltende Reduktion der Krankheitslast erleben. Sonstige in Adipositas-Leitlinien empfohlene Behandlungen wie Diät, Sport oder bariatrische Operationen führen in der Regel bei genetisch bedingten Adipositaserkrankungen nicht zu anhaltenden Behandlungserfolgen und werden in den Leitlinien daher auch nicht adressiert, und sind im Kleinkinder grundsätzlich nur eingeschränkt geeignet und lassen Behandler, Betroffene und ihre Eltern frustriert zurück.</p> <p>Diese mit Setmelanotid erreichte Reduktion des BMI-z und damit verbunden erheblichen Krankheitslast führte in der Zulassungsstudie auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität nach 52 Wochen Behandlung. Daten zur Lebensqualität die mit dem PROMIS Global Health Parent Proxy Fragebogen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum „PROMIS Global health parent proxy questionnaire“ werden aufgrund unzureichender</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhoben wurden weisen auf eine anhaltende Verbesserung der mittleren Lebensqualität zur Studienwoche 52 versus Baseline hin. Anzumerken ist jedoch, dass aufgrund des Alters der untersuchten Patienten die Eltern oder Caregiver eine Einschätzung der Änderung der Lebensqualität vornahmen was methodisch unvermeidlich war.</p> <p>An dieser Stelle möchte ich noch einmal hervorheben, dass in die Zulassungsstudie ausschließlich Kleinkinder im Alter von 2 bis < 6 Jahre mit einer sehr hohen Krankheitslast (BMI \geq 97-zigste Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht) eingeschlossen wurden. Das bisherige völlige Fehlen von Behandlungsmöglichkeiten bedeutete für die betroffenen Patienten und ihre Familien andauernde Frustration und Hilflosigkeit die oft den Familienalltag bestimmten. Mit Setmelanotid steht nun erstmals eine wirksame und sichere Behandlung zur Verfügung, die nicht nur zu einer anhaltenden Gewichtsreduktion führt, sondern auch die Mobilität, Körperselbst- und -fremdwahrnehmung sowie soziale Teilhabe und Lebensqualität verbessert. Nicht zu vergessen sind die positiven Effekte auf die gesamte Familie und die Caregiver im Besonderen, wie die vorgelegte Zulassungsstudie zeigen konnte und wie im Behandlungsalltag sichtbar wird.</p> <p>Wir haben (Stand 23. Juni 2025) Setmelanotid bei 9 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre verordnet, so dass ich auch in dieser jungen Altersgruppe erste Erfahrungen und Herausforderungen rückspiegeln kann. Die praktische Umsetzung klappt auch bei diesen sehr jungen Patientinnen und Patienten problemlos und erste klinische Rückmeldungen zeigen eine Gewichtsreduktion wie in der Zulassungsstudie beschrieben und deutliche Verbesserungen des Verhaltens im Alltag vergleichbar zu gerade von uns publizierten Daten bei älteren Kindern und Erwachsenen.</p>	<p>Validierung in der Population des Anwendungsgebiets nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Cetiner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. 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.

Finkelberg I, Polichronidou IM, Hühne T, Brensing P, Karaterzi S, Jaegers J, Gäckler A, Pape L, **Cetiner M**. Patient and caregiver experiences with a patient-support program for setmelanotide treatment of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Jun 8;20(1):290. doi: 10.1186/s13023-025-03835-9. PMID: 40484968; PMCID: PMC12147271.

<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>

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001>

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

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Setmelanotid (Imcivree)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Setmelanotid (Imcivree) von Rhythm Pharmaceuticals Inc. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Setmelanotid ist unter anderem zugelassen für Kinder ab 2 Jahren (und < 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. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse stellt die G-BA-Geschäftsstelle die Ergebnisse der einarmigen Studie deskriptiv dar. Der Hersteller hebt die dramatischen Effekte der Therapie sowie den Solisten-Status hervor und beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen.</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 unter anderem die relevanten Endpunkte Hüftumfang und ASQ-3 nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung</p>	<p>Der Endpunkt „Hüftumfang“ ist nicht per se patientenrelevant. Hinweise auf eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden vom pU nicht vorgelegt.</p> <p>Die Validität des ASQ-3 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als unklar bewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren 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: vfa

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

Literatur:

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 7. Juli 2025

von 10:52 Uhr bis 11:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.**:

Herr Dr. Maucksch

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Touchot

Herr Dr. Caeser

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Essen**:

Herr Dr. Cetiner

Angemeldete Teilnehmende des **Instituts für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie**:

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.**:

Herr Dr. Wilken

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

Frau Baudisch

Frau Hennen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:52 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Setmelanotid, hier konkret die Indikation Adipositas und Kontrolle des Hungers bei POMC-, PCSK1-, LEPR-Mangel oder beim Bardet-Biedl-Syndrom für Kinder zwischen zwei und unter sechs Jahren. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Juni dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals Netherlands, als weitere pharmazeutischen Unternehmer von Lilly Deutschland GmbH, als Fachexperten von Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich von der Charité und Herrn Dr. Cetiner vom Universitätsklinikum Essen. Als Verbände haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals Netherlands müssten anwesend sein Herr Dr. Maucksch, Herr Dr. Schönermark, Herr Dr. Touchot und Herr Dr. Caeser, für die Uniklinik Essen Herr Dr. Cetiner, für das Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für Lilly Deutschland Frau Baudisch und Frau Hennen sowie 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, kurz einzuführen. Danach führen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde durch. Wer macht das für den pU?

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Rhythm Pharmaceuticals freue ich mich, Ihnen eine kurze Einführung zur aktuellen Nutzenbewertung von Setmelanotid in den pädiatrischen Indikationserweiterungen der Erstindikation geben zu dürfen. Dabei werde ich mich hauptsächlich auf zwei Punkte konzentrieren, nämlich wie die aktuelle Nutzenbewertung mit den beiden früheren Nutzenbewertungen zusammenhängt und welche Bedeutung Setmelanotid für die Patienten im Alter von zwei bis unter sechs Jahren hat.

Beginnen möchte ich jedoch mit einer Vorstellung der Personen, die stellvertretend für Rhythm an dieser Anhörung teilnehmen: Ich beginne bei Dr. Nicolas Touchot, Internationaler Market Access Lead bei Rhythm Pharmaceuticals, und Dr. Christoph Maucksch, seit Kurzem Medical Director bei Rhythm Pharmaceuticals. Er steht gerne für die Fragen zum Unternehmen und zum Studienausblick zur Verfügung. Herr Dr. Manfred Caeser von dem Unternehmen STAATZ BD & S hat Rhythm bei der Dossiererstellung unterstützt und wird heute zu Fragen des Dossiers und der Stellungnahme antworten. Mein Name ist Professor Dr. Matthias Schönermark. Ich bin Gründer und Geschäftsführer der SKC Beratungsgesellschaft, und wir unterstützen Rhythm Pharmaceuticals im Zusammenhang mit der heute zu diskutierenden Nutzenbewertung.

Erlauben Sie mir, zunächst darauf hinzuweisen, dass dies nun die dritte Nutzenbewertung zu Setmelanotid ist. Die beiden früheren Nutzenbewertungen aus den Jahren 2022 im

Anwendungsgebiet POMC, PCSK1 und LEPR bzw. 2023 im Anwendungsgebiet Bardet-Biedl-Syndrom, kurz BBS, bezogen sich beide auf Patientinnen und Patienten im Alter von sechs Jahren und älter. Die aktuelle Nutzbewertung bezieht sich auf die gleichen Anwendungsgebiete mit Patientinnen und Patienten im Alter von zwei bis unter sechs Jahren. Die zur Diskussion stehende Indikationserweiterung ergibt sich somit durch eine Erweiterung der zugelassenen Altersgruppe und erlaubt nun erstmals, vulnerable Kleinkinder mit einer sehr hohen Krankheitslast, einem BMI über oder oberhalb der 97. Perzentile, zu behandeln. Beide genannten Indikationen sind genetisch bedingte syndromale Erkrankungen, von denen nur sehr wenige Patienten in Deutschland betroffen sind.

Diese Patienten leiden neben weiteren Symptomen hauptsächlich unter einem nicht stillbaren Hungergefühl, was dazu führt, dass sie ein pathologisches Nahrungssuchverhalten an den Tag legen, das wiederum eine Hyperphagie bedingt, die schließlich zum Übergewicht führt. Um das zu erläutern: Wir haben in der Studienpopulation ein durchschnittliches Alter von unter vier Jahren, 3,87, um genau zu sein, und diese Kinder wiegen im Schnitt 38 Kilogramm. Das ist so viel, wie normalerweise ein Zwölfjähriger wiegt. Der Spread über das Gewicht ist von 18 Kilo bei einer Zweijährigen bis zu knapp 70 Kilo bei einem Dreijährigen. Wir müssen uns also einen Dreijährigen vorstellen, der fast 70 Kilo wiegt.

Die Erweiterung der Zulassung auf Kleinkinder ist in ihrer Bedeutung für die betroffenen Patientinnen und Patienten, für ihre Familien und die Fürsorgenden sowie die Behandler nicht zu unterschätzen. Mit Setmelanotid erleben die Kleinkinder und ihre Familien nun erstmals eine spürbare und anhaltende Reduktion der Krankheitslast, was nicht nur den BMI der betroffenen Patientinnen und Patienten anhaltend reduziert, sondern auch eine positive Wirkung auf den Familienfrieden und die Lebensqualität der Beteiligten hat. Ich nehme an, dass wir diesen Themenkomplex noch vertiefend diskutieren und dazu auch die klinischen Experten hören werden.

Die Grundlage der erteilten Zulassungserweiterung ist die Zulassungsstudie RM493-033, eine offene, einarmige, klinische Studie von 52 Wochen Dauer mit 13 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Studienbasis ist die beste denkbare Evidenz in der Altersgruppe zwei bis unter sechs Jahre mit sehr geringer Patientenzahl und ausgesprochen wichtig und aussagefähig für die Wirksamkeit der Behandlung bei den betroffenen Patienten. Rhythm hat im Vorfeld der Zulassungsstudie intensive Gespräche mit den Behörden geführt und gemeinsam festgehalten, dass eine vergleichende Zulassungsstudie in dieser sehr kleinen und schwer beeinträchtigten Patientenpopulation mit erheblichen ethischen Bedenken einhergehen würde, was eine Durchführung schlichtweg unmöglich macht. Angesichts des Fehlens etablierter, wirksamer und sicherer Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet, mit Ausnahme von Setmelanotid, wäre es unethisch, vulnerablen Kleinkindern mit hoher Krankheitslast eine nachweislich wirksame Therapie aus Studiengründen vorzuenthalten, insbesondere wenn man von einer Studiendauer von 52 Wochen ausgeht.

Wir sind daher der Überzeugung, dass bei der Beurteilung der vorgelegten bestmöglichen Evidenz diese offensichtliche Notlage berücksichtigt werden sollte, insbesondere da es sich bei der Studienpopulation um schwer erkrankte Kleinkinder handelt. Mit dem BMI-z wurde in der vorgelegten Studie ein primärer Endpunkt gewählt, der in der wissenschaftlichen Literatur etabliert ist, in früheren Nutzenbewertungen zu Setmelanotid akzeptiert wurde und eine alters- und geschlechtsadjustierte Ergebnisdarstellung erlaubt. Hierbei leitet Rhythm aus den Ergebnissen für die zwölf in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten einen Anspruch auf einen Zusatznutzen ab. Insgesamt erreichten zehn dieser zwölf, also 83,3 Prozent, zur Studienwoche 52 gegenüber der Baseline den primären Endpunkt präspezifiziert als Reduktion des BMI-z $\geq 0,2$. Für den sekundären Endpunkt, eine mittlere absolute Änderung des BMI-z, resultierte eine Änderung von minus 3,43, was dem 17-fachen des aus dem Zulassungsverfahren stammenden MCID, also dem nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin gültigen, minimalen, klinisch effektiven Unterschied entspricht.

Rhythm bewertet diese Änderung als dramatischen klinischen Effekt und leitet aus dem Ergebnis deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit der nun erfolgten Indikationserweiterung um die Kleinkinder im Alter von zwei bis unter sechs Jahren eine wesentliche Behandlungslücke geschlossen wird. Mit Setmelanotid steht nun erstmals eine zugelassene, wirksame und sichere Behandlung von sehr vulnerablen Patienten mit PPL-Mangel und BBS-bedingter Adipositas zur Verfügung, die zu einer deutlichen und anhaltenden Reduktion des BMI führt und damit auch zu einer deutlichen Reduktion des Risikos für Komplikationen und gesteigerte Morbidität und Mortalität als Heranwachsende und Erwachsene. Da es sich um eine genetisch bedingte angeborene Erkrankung handelt, ist es sinnvoll, so früh wie möglich zu therapieren. Darüber hinaus zeugt die Fortführung der Behandlung mit Setmelanotid über die Studie und deren Altersgrenze hinweg von einer starken Wirksamkeit und Therapiezufriedenheit aufseiten der Patienten. – Damit danke ich sehr herzlich für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den heutigen Dialog.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schönermark, für diese Einführung. – Ich beginne mit der ersten Frage an Frau Professor Grüters-Kieslich: Wir haben im Vortrag von Herrn Schönermark die Effekte auf BMI etc. pp. gehört. Mich interessiert, wie vorliegend aus klinischer Hinsicht die Aussagekraft des Endpunkts Hunger, erfasst mittels CGIS oder der CGIC-Skala, vor allem vor dem Hintergrund eingeschätzt wird, dass die Frage im Raum steht, ob das Hungergefühl über die Einschätzung der betreuenden Erziehungsberechtigten valide erfasst werden kann. Da habe ich so ein kleines methodisches Problem. Vielleicht können Sie allgemein noch etwas zu den Effekten auf das Gewicht ausführen. Ich beginne mit Ihnen, Frau Professor Grüters-Kieslich, und gebe danach Herrn Dr. Cetiner das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie): Lieber Herr Hecken! Liebe Kollegen! Der Effekt auf den Hunger tritt im Prinzip sofort ein. Die Eltern der Kinder berichten bereits nach wenigen Tagen, dass sie wirklich erstaunt sind, dass die Kinder erstmals tatsächlich satt sind, wenn sie eine Mahlzeit in üblicher Quantität zu sich genommen haben. Wir kennen diese Patienten seit 1998, als wir sie zum ersten Mal beschrieben, und seit 2015/2016, als wir die erste Studie mit Setmelanotid gemacht haben. Es ist wirklich eindrucksvoll, dass der Hunger quasi unmittelbar nach den ersten Injektionen zurückgeht. Das ist für die Eltern und die Kinder ein wichtiges Symptom. Wenn man die älteren und erwachsenen Patienten befragt, was in der Zeit, als sie noch nicht behandelt wurden, das Entscheidende, Belastende war, dann sagen sie, der ständige Hunger. Sie sagen, sie hatten eigentlich nichts anderes im Sinn, als zu essen, konnten sich in der Schule schwer konzentrieren. Das haben wir bei den Patienten auch beobachtet. Es ist belastender gewesen, als das Übergewicht selber, der unstillbare Hunger, eine extreme Hyperphagie, die wir uns, glaube ich, die das nicht kennen, nicht vorstellen können. Das ist nicht nur ein zusätzliches Kriterium.

Eigentlich ist es jetzt in der Erfahrung mit der Behandlung das Entscheidende, auch für die Lebensqualität der Patienten und der Eltern, und wir haben es jetzt mit der Altersgruppe zwei bis sechs Jahre zu tun. Da ist eine Selbsteinschätzung nicht möglich. Das geht nur über die Eltern und andere Caregiver, also Kindergarten oder was auch immer. Es gibt kein validiertes Instrument für diese Patientengruppe, weil es so wenige sind. Wir selber und auch andere international sind dabei, sich darum zu kümmern, ob es unter Einsatz von Physiologie, Herzfrequenz, Schwitzen, Augenbewegung ein valideres Messinstrument gibt. Aber eigentlich sind die Schilderungen der Eltern bei diesen Patienten so glasklar, dass es richtig ist, sich um solche Instrumente zu kümmern. Aber aus der klinischen Erfahrung mit vielen solcher Patienten sind die Äußerungen der Eltern eindeutig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Grüters-Kieslich. – Herr Dr. Cetiner, bitte.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ich kann vielleicht ergänzen. Ich habe schon in der Stellungnahme gesagt, dass wir bei uns seit Anfang des Jahres, seitdem das reimbursed ist, schon neun Kinder behandeln, die zwischen zwei und sechs Jahre alt sind, und deshalb schon selber die Erfahrungen haben. Diese ganze Thematik kenne ich aber schon seit 15 Jahren. Das waren immer Kinder, wo beschrieben wurde, Eltern haben nachts den Kühlschrank mit einem Vorhängeschloss abgeschlossen, nur damit man sich das vorstellen kann. Da geht manchmal die Frage oder die Diskussion hin. Ich glaube, die Grunddiskussion ist immer, wir reden generell über die Übergewichtigkeit im Kindes- und Erwachsenenalter, was an sich ein Riesenproblem ist. Als kleiner politischer Hinweis meinerseits würde ich sagen, machen Sie eine Zucker- und Fettsteuer, dann werden Sie unfassbar viel Geld sparen, sowohl bei Medikamenten als auch gesellschaftlich.

Aber das würde bei diesem Kollektiv gar nichts bringen. Das muss einem immer bewusst sein, weil der Hunger bei denen evolutionär so getrieben ist, weil die die Rückmeldung bekommen, ich verhungere. Das zeigt sich im gesamten Verhalten. Wir haben dazu gerade eine Veröffentlichung publiziert, in der wir gefragt haben, was sich unter Setmelanotid verändert hat, also die Erfahrung der Eltern und auch der Kinder. Es ist ganz spannend, dass nicht nur das Hungergefühl heruntergeht und der Alltag leichter wird, sondern dass sich sehr viele Aspekte verbessern.

Wenn man uns, den Wissenschaftlern, Medizinern, einen Vorwurf machen kann, dann kann man sagen, dass bei dieser seltenen Erkrankung oder dem, was wir da kennen, noch sehr viel vor uns steht, weil es wahrscheinlich noch viel weitreichender ist als nur die Gewichtsreduktion oder nur die Unterdrückung des Hungergefühls. Das wiederum, muss man aber sagen, ist die Problematik der seltenen Erkrankung an sich. Was man auf keinen Fall machen darf, ist, diese Gruppe mit dem, sage ich einmal, normalen PlayStation spielenden Kind, das sich die Chipstüte reinhämmert, in einen Topf zu werfen. Das sind zwei ganz unterschiedliche Welten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dass wir die nicht in einen Topf werfen, sehen Sie daran, dass wir hier eine Nutzenbewertung durchführen, die wir nur für erstattungsfähige Medikamente durchführen. Wir haben gemeinhin den Ausschluss nach § 34 für die Normaladipösen. Das ist die Gruppe, die Sie beschreiben. Da gibt es im Augenblick natürlich Bewegungen, wie Wegovy für alle etc. pp. Aber hier haben wir bewusst die Differenzierung, weil wir sagen, das ist kein Lifestyle. § 34 ist mit „Lifestyle“ überschrieben, obgleich man normale Adipositas vielleicht ab einem bestimmten Punkt auch nicht mehr unbedingt diesem Lifestyle zuordnen kann. Aber wir bewerten es gerade hier seit Jahren schon, weil wir sagen, das hat einen krankhaften Wert und kann nicht durch Turnübungen oder Disziplin, Diät oder Ernährung in den Griff bekommen werden, Herr Cetiner. Das nur, dass Sie das als Hintergrund sehen. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Wir hätten zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Einsatz des Lebensqualitätsfragebogens. Sie haben hier den Promis Global Health Parent Proxy genommen, der nicht akzeptiert wurde. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen.

Wir haben auch Fragen an die klinischen Experten. Frau Grüters, Sie haben gesagt, dass man Eltern bei dem Hunger befragen muss. Jetzt ist es so, dass in der Nutzbewertung argumentiert wird, dass es diesen Recall-Bias gibt. Das heißt, man erinnert sich nicht daran. Aber ich habe Sie so verstanden, dass es so eindrücklich ist, dass es im Prinzip hier kein gutes Argument ist. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Uns würden auch die weiteren anthropometrischen Maßinstrumente interessieren. Wie relevant ist der Hüftumfang aus der Perspektive der klinischen Experten oder auch Waist-to-Hip? Wir diskutieren beim DMP Adipositas immer wieder, ob man die heranziehen kann,

weil die nicht als patientenrelevant einbezogen werden. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Ich hoffe, das war klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Caesar hat sich für den pU gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Ich würde den Versuch machen, diese Lebensqualitätsfragebögen und die Anwendung in der klinischen Schule so weit einzuordnen, dass wir den Promis-Fragebogen zur Lebensqualität eingesetzt haben. Letztendlich zu dem Recall-Bias: Das ist immer eine Situation, wenn wir etwas vergleichen, was in die Vergangenheit hineinreicht, letztendlich sind alle diese Fragebögen mit dieser Recall-Problematik befasst. Da kommt man nicht heraus.

Zu den Lebensqualitätsdaten: Wenn wir uns die Ergebnisse anschauen, dann sehen wir schon zwischen der Baseline und der Woche 52 eine Verbesserung der Lebensqualität, die über die Eltern, über die Caregiver berichtet wird. Wie Herr Professor Hecken und Frau Grüters zu Anfang bereits angemerkt haben, ist es sehr schwierig oder beinahe unmöglich, diese Kinder zu befragen. Wir müssen uns auf die Erziehungsberechtigten, auf die Caregiver stützen. Um ein Beispiel zu nennen: Ich selbst verbringe viel Zeit mit meinen Enkeln und glaube schon, dass ich durchaus in der Lage wäre zu erkennen, wenn die sehr missmutig oder aufgrund von Hunger in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind, sodass wir der Situation gemäß in dieser Patientengruppe im Alter von zwei bis sechs Jahren sehr deutlich glauben, dass sie in der Lage sind, über den Caregiver eine Änderung der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten und sicherlich auch im Familienkontext festzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Caesar. – Frau Grüters-Kieslich und Herr Cetiner waren ebenfalls angesprochen. Frau Grüters-Kieslich, bitte.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie): Vielleicht zunächst noch einmal zur Lebensqualitätsveränderung mit diesem Fragebogen: Ja, das ist ein Hilfskonstrukt, wenn man die Patienten nicht selber befragen kann. Das ist klar. Aber es ist hier wirklich uneindeutig, dass bei den Kindern in dieser Studie, die noch so jung sind, die Eltern berichten, sie haben vorher vor Hunger nur geschrien. Sie konnten sich nicht aufs Spielen oder irgendetwas konzentrieren. Die Familien können erstmalig gemeinsam ohne Stress irgendwelche Aktivitäten auch aushäusig machen, Zoobesuche und Ähnliches, ohne immer damit rechnen zu müssen, dass das Kind aufgrund von Hunger nicht nur unleidlich ist, sondern wirklich schreit und tobt und mit Essen versorgt werden muss.

Das Zweite: Die anderen anthropometrischen Parameter wie Hüftumfang und Waist-to-Hip-Ratio sind bei dieser Form der Erkrankung, bei der es sich um eine hypothalamisch bedingte Adipositas handelt, valide, weil wir wissen, dass diese Patienten oft eine pathologische Fettverteilung haben, weniger in diesem Alter, sondern auch später. Prader-Willi ist auch eine hypothalamische Adipositas, die viele von Ihnen vielleicht kennen, auch unter dem wirklich abwertenden Begriff „Mehlsackzwerg“, wie wir früher als Studierende oder Kinderärzte noch lernen mussten, weil sich die pathologische Fettverteilung vorwiegend in der unteren Körperhälfte abspielt, was aber in dieser Altersgruppe der Kleinen noch nicht so ausgeprägt ist.

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

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ich kann das nur unterstützen, was Frau Professor Grüters gesagt hat. Ich glaube, man muss sich auch dessen bewusst sein, dass diese Nutzenbewertung zwischen zwei und jetzt fünf oder zwei und sechs im Nachgang gekommen ist. Das war initial erst ab sechs Jahren. Das war am Anfang für uns total blöd, weil diese Kinder genetisch bedingt extrem früh zunehmen. Das heißt, wenn man jetzt priorisiert, die so jung zu behandeln, ist das elementar, weil man damit sehr viel verhindert,

was dann kommt, dass die Kinder überhaupt vernünftig laufen können, dass sie einen Diabetes entwickeln, dass sie eine schwere Fettleber mit Leberverzögerung entwickeln. Im Erwachsenenalter werden bis zu 25 Prozent dialysepflichtig. Das heißt, wenn die Behandlung früh beginnt, entwickeln sich diese Dinge nicht, und das ist grandios.

Vielleicht noch ganz kurz, weil ich eine Familie mit zwei Kindern betreue: Das eine ist drei Jahre und das andere ein Jahr alt. Wir haben jetzt angefangen, die Dreijährige zu behandeln, den Einjährigen noch nicht, und das ist beeindruckend. Vieles schaffen wir. Man müsste noch so viel mehr abbilden. Diese Eltern kommen das erste Mal unter der Therapie zu uns in die Ambulanz, und Sie sehen die Eltern lächeln. Die haben noch nie gelächelt, weil sie unter einem irrsinnigen Druck stehen. Ich glaube, die Besserung der mentalen Gesundheit der Eltern könnte man problemlos mit Monitoren und würde da sicherlich auch signifikante Effekte sehen. Das macht man natürlich nicht im Rahmen der Phase-III-Studien, dass wir alles Mögliche mit Monitoren. Im Real Life ist es im Endeffekt, muss man sagen, so überzeugend.

Vielleicht noch zur Info: Diese Community ist untereinander relativ gut vernetzt. Die haben eine WhatsApp-Gruppe, die tauschen sich aus. Das ist auch gut, weil wir wollen, dass Patienten selber empowert werden, sich untereinander unterhalten, und das verbreitet sich dort wie ein Lauffeuer. Sie könnten als G-BA-Sitzung an dieser WhatsApp-Gruppe einmal als Gast teilnehmen und sich das berichten lassen. Das wäre wahrscheinlich noch viel effektiver, als wenn Sie uns als Experten fragen würden. Das ist schon beeindruckend. Da muss man sagen, es ist eher eine wissenschaftliche Arbeit, diese ganzen Nutzen, die weit über das hinausgehen, was teilweise in den Studien gezeigt wird, wissenschaftlich aufzuarbeiten, weil es gegebenenfalls für den nicht genetisch bedingten irgendwann einen Effekt hat. Aber das ist etwas, was in den nächsten Jahren noch alles kommen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Maucksch vom pU und Frau Grüters-Kieslich. Herr Maucksch, bitte.

Herr Dr. Maucksch (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Ich möchte zu den klinischen Experten ergänzen: Die Eltern können sehr gut sowohl das Hungergefühl oder diesen pathologischen Hunger der Patienten als auch die Lebensqualität beurteilen, weil sie sich von Anfang an damit beschäftigen müssen. Das heißt, die erkennen sehr früh, dass diese Kinder durch diesen pathologischen Hunger eine eingeschränkte Lebensqualität haben, der sich zum Beispiel darin äußert, dass die Kinder schon früh Essen stehlen, versuchen, Nahrung zu bekommen, horten das dann usw. Das heißt, die Eltern beschäftigen sich sehr früh damit und sind am allerbesten in der Lage, das dadurch zu beurteilen, weil dieses Problem bei ihren Kindern so früh auftritt. – Das vielleicht nur zur Ergänzung.

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

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie): Ich habe noch etwas zur Frage der qualitätsgesicherten Anwendung anzumerken. Wir sind hier in der Altersgruppe zwei bis sechs Jahre, aber ehrlich gesagt, habe ich schon bei der vorigen Anhörung darauf aufmerksam gemacht, dass das sehr junge Kinder sind und der Wirkmechanismus dieses Medikamentes Setmelanotid hauptsächlich eine ZNS-Wirkung ist, also weniger peripher-metabolisch als immer eine zentral nervöse Wirkung. In der Altersgruppe zwei bis sechs Jahre sind wir in einer Phase, in der sich das ZNS noch deutlich entwickelt und eine hohe Plastizität besteht. Wenn wir hier eine Qualitätssicherung haben wollen, dann sollte die Therapie auf Spezialistenzentren beschränkt werden und nicht, dass Experten, Endokrinologen, Nephrologen oder wer auch immer seine oder ihre Erfahrungen auf N gleich eins oder zwei fußt.

Ich bin im ständigen Austausch mit den anderen internationalen Experten in Paris, in Cambridge und in Madrid. Wir sind uns als Experten völlig einig und werden jetzt versuchen, dieses Konsensusstatement zu publizieren, dass es nicht geht, dass diese Patienten mit den

sehr seltenen Erkrankungen und diesen wirklich innovativen Therapien in diesem jungen Alter von „Spezialisten“ – in Anführungszeichen – gesehen werden, die nicht bei einer signifikanten Fallzahl dieser Patienten über Erfahrungen verfügen. Das wollte ich hier noch angemerkt haben. Wir haben in Deutschland die Möglichkeit, diese Patienten in sogenannten NAMSE-B-Zentren behandeln zu lassen. Jetzt, wo es um dieses frühe Alter geht, habe ich mich hier als Expertin angemeldet, um klarzumachen, dass es nicht anders geht, als das auf Expertenzentren zu beschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Grüters-Kieslich. Das ist der Punkt, den Sie auch, ich glaube, am Freitag vor zwei Wochen ausdrücklich adressiert hatten. Danke schön. Jetzt habe ich Frau König von der KBV, dann Frau Teupen mit einer Nachfrage und danach Frau Hartwig von der FBMed.

Frau König: Wir haben eine Frage an die Kliniker, und zwar sehen wir hier keinen Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation. Wie schätzen Sie das ein? Ist im natürlichen Verlauf eine spontane Verbesserung des BMI überhaupt zu erwarten, respektive in dieser Größenordnung?

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie): Ich antworte jetzt einmal für die monogene Adipositas vom Leptinrezeptor POMC und PCSK1. Herr Cetiner kann noch etwas zu den Bardet-Biedl-Patienten sagen. Nein, es besteht überhaupt keine spontane Besserung oder gar erhaltender BMI. Es geht immer durch die Decke. Ich habe den natürlichen Verlauf von Patienten beobachten müssen, leider, vom Alter zweites, drittes Lebensjahr bis zum Erwachsenenalter, und es gab keinerlei Maßnahmen, das zu beeinflussen. Wir haben die Patienten, muss man retrospektiv sagen, unnützerweise mit Adipositas-Programmen gequält. Es gibt international Patienten, die eine bariatrische Chirurgie bekommen und trotzdem wieder zugenommen haben. Es gibt keine andere Möglichkeit, und es gibt den natürlichen Verlauf aus den Zeiten vor der Therapie, der eindeutig zeigt, es gibt keine spontane Besserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Grüters-Kieslich. – Herr Cetiner zur Ergänzung und danach Herr Caesar. Herr Cetiner, bitte.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ich kann es für das Bardet-Biedl-Syndrom sagen. Da gibt es gut publizierte Daten, auch wegen den BMI-Werten, BMI-z-Scores. Die schießen im Endeffekt im frühen Kindesalter einfach hoch und verbleiben dann für alle Ewigkeiten auf diesem Niveau. Bei den monogenischen Adipositas-Erkrankungen ist das noch anders. Da erreichen sie BMI-Werte, die jenseits von Gut und Böse sind, also welche, bei denen man sich gar nicht vorstellen kann, dass das geht. Es ist beim Bardet-Biedl-Syndrom auch noch im extremen Adipositas-Bereich, aber nicht so extrem wie dort und dort verbleiben die. Wenn Sie denen ein normales Adipositas-Programm nennen, ist das wirklich schlimm. Ich kenne einige Beispiele, wo das wirklich so ist, wo Jugendämter den Eltern die Kinder entziehen wollten, weil sie sagen, sie misshandeln ihre Kinder. Das war natürlich in dem Fall nicht so, sondern genetisch bedingt.

Die einzige Chance, dass sie beim Bardet-Biedl-Syndrom an Gewicht abgenommen haben, war, wenn sie dialysepflichtig geworden sind. Dialyse führt dazu, dass sie den Appetit herunternimmt. Das ist aber auch keine therapeutische Variante. Wenn sie transplantiert werden, dann nehmen sie erst recht wieder zu. Das ist das Schlimme, und die Rückmeldungen, die ich von den erwachsenen Patienten mit BBS bekomme, ist: Wieso hat es das nicht vor 20, 30 Jahren gegeben? Ihr ganzes Leben besteht praktisch aus Mobilitätseinschränkungen, einem riesigen medizinischen Flurschaden, sozialer Ausgrenzung mit allem Drum und Dran, und sie merken jetzt mit 30, 35 Jahren, wie es auch hätte sein können. Aber das ist in der Medizin nun einmal so, und daraus erwächst die Verantwortung bei den jungen Kindern. Denen kann man das alles jetzt größtenteils ersparen, und das ist medizinisch sehr befriedigend, muss man sagen.

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

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Herr Cetiner hat das Argument, das ich ausführen wollte, übernommen. Wir haben im Zusammenhang mit den früheren Nutzenbewertungen sehr umfangreich Literaturrecherchen und Recherchen in Studienregistern durchgeführt und dort mit Ausnahme von Setmelanotid nicht nur keine einzige andere klinische Studie mit anderen Wirkstoffen gefunden, sondern auch, dass es im Grunde genommen bei den Case Studies und Case Series, die publiziert sind, nicht vorkam, dass man für Patienten, auch für diese jungen Patienten, von einer Lösung des Problems gesprochen hat, sondern der BMI ist immer wieder nach oben gegangen, wie Frau Grüters und Herr Cetiner das gerade geschildert haben. Das ergänzt sich jetzt durch die Ergebnisse der Literaturrecherchen, die wir durchgeführt haben. Das gab es nicht, dass das weniger wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau König, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau König: Herzlichen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke. Dann Frau Teupen, kurze Nachfrage.

Frau Teupen: Ich hätte meine Frage zur Lebensqualität an den pU, glaube ich, konkretisieren sollen. Vielleicht noch eine Nachfrage: Das war eine methodische Einschätzung. Kritik war, dass er von fünf bis 17 Jahre validiert ist und nicht für die kleinere Gruppe darunter, und es gibt anscheinend noch ein anderes Instrument. Sie sagen in Ihrer Stellungnahme, es gab nichts anderes. Vielleicht können Sie dazu noch einen Satz sagen, nur methodisch. Es geht nicht um die Frage, dass das Eltern nicht können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar, bitte.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Diese Kritik und die Frage nach der Eignung des Fragebogens, der in der klinischen Studie angewandt wurde, war auch in der Nutzenbewertung des G-BA. Darauf möchte ich noch einmal verweisen. Letztendlich war es so, dass in dem letzten Jahr zu dem Zeitpunkt der Vorbereitung der klinischen Studie kein Fragebogen speziell für diese Zielgruppe der sehr kleinen Patienten vorlag. Wie ich gerade gesagt habe, sind Studien mit dieser sehr vulnerablen, sehr delikaten Patientenpopulation eine sehr schwierige Sache, sodass es, glaube ich, nicht angezeigt ist, so kurz vor Beginn einer Studie, wenn man überhaupt eine Studie in dieser Patientenpopulation macht, eventuell noch einmal etwas umzuwerfen.

Das heißt also, die Studie, die wir haben, ist mit Sicherheit die bestverfügbare und mögliche Studie in dieser Patientengruppe, und die Evidenz, die wir vorlegen, ist mit Sicherheit die bestmögliche Evidenz zur Lebensqualität. Die Ergebnisse, die wir haben, decken sich zum Beispiel auch mit dem, was Herr Cetiner und Frau Grüters gerade zu den Patienten und zu den Eltern gesagt haben. Also wir sind da sehr konfident, dass wir eine absolut gute Studie vorgelegt haben, die dem wissenschaftlichen Standard entspricht und letztendlich der Behandlung der Patienten in der Regelversorgung sehr dienlich ist.

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hartwig, bitte.

Frau Dr. Hartwig: Ich hätte noch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zum BMI-z. Sie haben in der Stellungnahme ausgeführt, dass Sie die Nichtberücksichtigung der Responderanalysen zum BMI-z innerhalb der Nutzenbewertung nicht nachvollziehen können. Grundsätzlich sehen wir Responderanalysen bei natürlichen Skalen eher kritisch. Wir sehen uns aber die eingereichten Responderanalysen eingehend an und bewerten diese im Kontext der jeweiligen Studienpopulation und Studienmethodik. Im vorliegenden Fall liegt der BMI-z zu Baseline in der berücksichtigten Studienpopulation im Median bei etwa

7,1 und damit sieben Standardabweichungen über der allgemeinen Referenzpopulation. Bei einer Responderschwelle von 0,2, die Sie heranziehen, entspräche das einer Änderung im Median von 2,8 Prozent. Wir konnten in Ihren Dossierunterlagen keine Literatur identifizieren, die die Relevanz dieser Responderschwelle im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen konnte. Wir stellen mit der Nutzenbewertung auch die kontinuierlichen Auswertungen dar, die die Spannweite der Veränderungen sehr gut abbilden. Vielleicht möchten Sie an dieser Stelle zur Schwellenwertwahl und der Relevanz von 0,2 im vorliegenden Anwendungsgebiet ausführen und dies auch mit Literatur untermauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Caesar, bitte.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Was uns in der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgefallen ist, war, dass Sie zunächst einmal so, wie Sie es dargestellt haben, den Eindruck erweckt haben, dass Sie Responderanalysen grundsätzlich eher nicht berücksichtigen. Wir haben dann in der Stellungnahme darauf abgehoben, dass wir diese kategorische, diese grundsätzliche Aussage eigentlich nicht verstehen, weil Sie in den früheren Beschlüssen Responderanalysen zu Setmelanotid durchaus auch im Beschluss gezeigt und wir die damals sehr intensiv diskutiert haben. Das war der erste Punkt, dass wir hinsichtlich der Responderanalyse auf der Basis des im Zulassungsverfahren präspezifizierten Responderkriteriums von einer Verbesserung von 0,2 des BMI-z letztendlich eine 83,3-prozentige Antwortrate haben. Also 10 von 12 Patienten haben dieses präspezifizierte Responderkriterium aus dem Zulassungsverfahren erfüllt.

Wir gehen davon aus, unabhängig von dem, was man da jetzt eventuell rechnen könnte und was Sie gerechnet haben, dass die Zulassungsbehörde kein Responderkriterium festlegt, das irgendwie nicht klinisch relevant ist. Warum sollten wir annehmen oder warum sollte man davon ausgehen, dass das Responderkriterium aus dem Zulassungsverfahren nicht klinisch relevant ist? Daher sagen wir unabhängig von weiteren Analysen, das, was aus dem Zulassungsverfahren kommt, diese Verbesserung um mindestens 0,2 ist die MCID, Minimum Clinical Important Difference, und die wenden wir in dem Responderkriterium an und halten sie auch wie die Zulassungsbehörde für relevant. Das ist im Wesentlichen die Aussage, die wir in der Stellungnahme vorgebracht haben. Das bezieht sich sowohl auf die Responderrate als auch auf den Nachweis, dass die einzelnen Patienten bis zum 17,3-fachen oberhalb dieses MCID eine klinische Verbesserung zeigen. Also wir würden sehr verteidigend deutlich machen, wir halten die Ergebnisse, die wir haben, für die best possible evidence in dieser Patientengruppe in Verbindung mit dem, was im Rahmen des Zulassungsverfahrens präspezifiziert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Caesar. – Jetzt wieder Frau Dr. Hartwig, bitte.

Frau Dr. Hartwig: Wie wir schon ausgeführt haben, bewerten wir das immer im Kontext der Studie, und da war genau die Frage zu dieser 0,2, und Literatur haben Sie mir an der Stelle nicht nennen können, aber ich habe das so mitgenommen. Jetzt wäre meine Anschlussfrage, die darauf Bezug nimmt, ob Sie uns anhand der entsprechenden Formel vielleicht noch einmal erklären können, wie zum Beispiel ein BMI-z-Wert von 17,2 zustande kommt. Das ist der Maximalwert einer Person im PPL-Arm zu Baseline, und den konnten wir in Gänze nicht nachvollziehen. Mit diesen hohen BMI-z-Werten ist diese Responseschwelle von 0,2 der kritische Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Herrn Maucksch. Ich weiß nicht, ob die Meldung noch von vorher war, aber beginnen wir einmal mit Herrn Dr. Maucksch. Bitte schön.

Herr Dr. Maucksch (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Zu dieser Frage würde ich an Herrn Caesar übergeben. Ich wollte allerdings noch ganz kurz sagen: Wenn man sich diese

0,2 Verbesserung auf der BMI-z-Skala anschaut, oder dass das eben 83 Prozent der Patienten erreicht haben, dann muss man wirklich sehen, dass im Mittel hier minus 3,43 Punkte erreicht wurden, und das ist das, was Sie gerade angesprochen haben. Das ist das 17,2-fache der 0,2. Die Wirkung auf den BMI-z-Score ist wirklich dramatisch gut, das 17,2-fache des MCID. Das wollte ich nur noch einmal gesagt haben und würde jetzt an Herrn Caesar übergeben.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Das würde ich gerne ergänzen. Das sind beide Patientenpopulationen, wo wir eine doch dramatische Verbesserung gegenüber diesem Schwellenwert von 0,2 aus dem Zulassungsverfahren haben. Das sind diese im Mittel dann 17,3 über alle 12 Patienten hinweg, und das sind 5,18 für die PBL-Patienten und 1,3 für die BBL, also das 6,3-fache auch für BBL, sodass wir hier von einer dramatischen Verbesserung gegenüber dem aus dem Zulassungsverfahren kommenden Responderkriterium ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann wieder zurück an Frau Hartwig.

Frau Dr. Hartwig: Ich muss noch einmal nachfragen, weil wir jetzt über die 17,2-fache Verbesserung sprechen, aber tatsächlich gibt es einen Baseline-Wert von 17,2 im BMI-z. Das war meine Frage. Der war uns nicht ganz logisch erschienen. Aber vielleicht ist das jetzt auch zu spontan. Vielleicht könnten Sie uns mit der Formel diese Berechnung noch einmal zukommen lassen. Das wäre ganz toll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grüters hat sich gemeldet. Bitte.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie): Ja, ich habe mich noch einmal gemeldet. Ich war am Design der Studie und somit nicht beteiligt. Ich bin da komplett unabhängig. Ich kann mir vorstellen, dass hier sehr konservativ der minimale Schwellenwert ausgesucht wurde, weil bei den sehr kleinen Kindern die Einflussnahme der Eltern relativ groß ist. Wir sehen bei den sehr unterschiedlichen genetischen Adipositas-Formen auch außerhalb dieser Indikation, dass es Eltern gibt, die das sehr gut im Griff haben, die es anders als andere Eltern schaffen, dass sich der BMI nicht ganz steil nach oben bewegt. Das nur als spontane Äußerung, dass, glaube ich, deshalb ein sehr konservativer Wert gewählt wurde, der aber, wie Sie in den Daten sehen, in beiden Populationen bei Weitem überschritten wurde.

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

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ich wollte nur kurz sagen, wir behandeln schon einige Kinder in dem Altersbereich, also bis zu neun Jahren, und das ist relativ beeindruckend. Die sind sogar eher hyperresponsiv, dass wirklich alle schon nach drei Monaten diesen 0,2-Wert bei Weitem übertreffen. Das ist sicherlich so. Sie haben natürlich eine riesige Spannweite. Ich bin jetzt nicht ganz in den Daten drin, aber dieser BMI-z-Score kann nur eine dieser monogenischen Adipositas-Erkrankungen sein, die teilweise absurde BMI-z-Score-Werte haben, was auch jeden anderen Arzt beeindruckt. Am Ende ist es wirklich so, ich meine, die Real-Life-Daten sind auch elementar, weil man es bei diesen seltenen Erkrankungen nicht hinbekommt, 100 Fünfjährige, Dreijährige oder so etwas zu bekommen.

Deshalb, glaube ich, kommt auch dieser vehemente Appell von Frau Professor Grüters in diesem seltenen Erkrankungsbereich, den ich unterstütze. Wenn man da irgendwie vorwärts kommen will, und zwar alle zusammen und mit Sinnhaftigkeit, dann muss das im Real Life nachverfolgt werden. Deshalb kann ich Ihnen als größtes Zentrum in Deutschland, das BBS betreut, jetzt Real-Life rückmelden, dass sich das dort bestätigt, und das ist immer die Relevanz, die man hinten dranhängen muss, und dass sich vor allem die untereinander austauschen, die da Erfahrung haben. Das ist, glaube ich, bei diesen Fragestellungen elementar. Man kann auch niemandem vorwerfen, dass wir am Ende nur fünf BBS-Patienten in der Studie haben. Das ist durch die Sache bedingt. Sonst brauchen Sie im seltenen

Erkrankungsbereich gar nichts zu machen, weil Sie da immer scheitern werden. Das sind sozusagen die natürlichen Limitationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Maucksch, bitte.

Herr Dr. Maucksch (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Frau Hartwig, ich wollte sagen, wir schicken Ihnen gerne die Literatur zum MCID, was die $\geq 0,2$ -Verbesserung aufgrund der Skala betrifft. Diese Literatur existiert, und die reichen wir gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. Herzlichen Dank. – Frau Hartwig, haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Hartwig: Ja, ich hätte noch eine Frage zur Sicherheitserhebung, und zwar war da der Erhebungszeitraum variabel zwischen 52 und 56 Wochen beschrieben, und alle Personen, die in die Übergangsvsiten zur Long-Term-Extension-Studie übergangen, wurden lediglich 52 Wochen erhoben. Uns war unklar, wie lange Personen erhoben wurden, die Setmelanotid wegen Überschreitung der Altersgrenze kommerziell erhielten. Könnten Sie uns dazu noch ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cetiner, bitte.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Entschuldigung, meine Hand war noch oben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann müsste jemand vom pU aus der Deckung kommen. Herr Caesar, bitte.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen 52 und 56 Wochen, und soweit ich weiß, sind auch die Patienten entsprechend lange hinsichtlich der Nebenwirkungen beobachtet worden. Könnten Sie die Frage noch einmal kurz präzisieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hartwig.

Frau Dr. Hartwig: Ursprünglich sollte für 52 Wochen inklusive vier Wochen nach Beendigung der Therapie beobachtet werden. Das war die ursprüngliche Planung. Durch den Übergang in die Long-Term-Extension-Studie haben wir aus den Studienunterlagen entnehmen können, dass bei diesen Personen nach 52 Wochen die Beobachtungszeit in dieser Studie endet. Wir haben leider keine Angaben zur Beobachtungsdauer. Deshalb frage ich nach. Jetzt war die Frage, weil Personen in dieser Altersgrenze in der Studie diese sechs Jahre überschritten und dann Setmelanotid deshalb erhielten, aus der Studie dann sozusagen nicht in die Long-Term-Extension-Studie übergangen, ob für diese Personen auch 52 Wochen Beobachtungszeit galt oder ob das 52 plus 4 oder gegebenenfalls anders war. Das war uns einfach nur unklar.

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

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Beide Gruppen von Patienten, sowohl die Patienten, die in diese Bridging-Studie übergegangen sind – das waren Patienten, die bei Studienende nach 52 Wochen noch nicht älter als sechs Jahre waren, und die beiden Patienten, die bei Studieneinschluss fünf Jahre alt waren und dann in die Regelversorgung übergegangen sind – haben die Studienmedikation über den gesamten Studienzeitraum erhalten. Aber Sie haben recht, die wurden nach Beendigung der Studie in zwei verschiedenen Settings weiterbehandelt, entweder durch die Regelversorgung oder die Bridging-Studie. Die Aussagen, die wir im Studienreport zu den Nebenwirkungen haben, beziehen sich auf die 52 Wochen im Studienzeitraum und berücksichtigen nicht irgendwie die Phasen der Weiterbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal Frau Hartwig.

Frau Dr. Hartwig: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe keine Fragen mehr. Herr Schönermark, machen Sie die Zusammenfassung?

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Ja, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals Netherlands): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Besten Dank für diesen wertvollen Dialog und die Möglichkeit einer abschließenden Stellungnahme. Wie in der Zulassungsstudie und in der Diskussion dargestellt, eröffnet Setmelanotid nun auch für die vulnerablen Kleinkinder mit PPL-Mangel oder BBS im Alter von zwei bis unter sechs Jahren erstmals die Möglichkeit einer wirksamen und zielführenden Therapie. Innerhalb der Zulassungsstudie haben, das haben wir mehrfach erwähnt, über 83 Prozent der Patientinnen und Patienten das primäre Studienziel, also die Reduktion des BMI-z um mehr als 0,2, erreichen können, und die erzielte mittlere Änderung von minus 3,43 entspricht demnach dem 17-fachen des MCID.

Noch einmal: Das ist die Folge eines normalisierten Hungers und der damit zusammenhängenden Hyperphagie. Damit haben die Kinder überhaupt die Möglichkeit, aus ihrem Übergewicht herauszuwachsen, denn es ist eine Patientengruppe in einem Alter, die noch weiter wächst. Mit der vorliegenden Zulassungserweiterung besteht nun die Möglichkeit einer sehr frühen Behandlung und damit möglicherweise auch der Reduktion von späteren kardiovaskulären Risikofaktoren und Morbidität – Herr Dr. Cetiner hat auf die Dialysepflicht bei 25 Prozent der Erwachsenen hingewiesen – im weiteren Verlauf der Erkrankung. Mit Blick auf diese besondere Notlage von Eltern und Fürsorgenden mit betroffenen Kleinkindern wirkt sich Setmelanotid günstig auf die Lebensqualität, den Familienfrieden, das familiäre System, die soziale Teilhabe der betroffenen Patientinnen und Patienten aus. – Herzlichen Dank für Ihre Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Professor Grüters und Herrn Dr. Cetiner für die Stellungnahmen aus Sicht der Praktiker. Wir werden das zu werten und zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung. Schönen Tag noch an die, die wir nicht mehr sehen. Tschüss bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:46 Uhr