

Tragende Gründe

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

Vom 1. Dezember 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Setmelanotid (Imcivree) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Setmelanotid eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Setmelanotid (Imcivree) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Setmelanotid wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

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

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

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

Patientinnen und Patienten mit einer prä-spezifizierten Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ nach 1 Jahr Behandlung erhoben.

Für Patientinnen und Patienten mit gutem Ansprechen auf Setmelanotid, die die Studie 012 bzw. 015 erfolgreich beendet hatten, bestand die Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022. Diese Studie ist noch nicht final abgeschlossen.

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

Mortalität

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

Morbidität

Körpergewicht und Body-Max-Index (BMI)

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

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

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

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

Hinsichtlich des BMIs zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten in der Studie 012 eine relevante Reduktion des BMIs zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. In der Studie 015 lag der

Anteil an Patientinnen und Patienten in der Auswertung unter 70 %, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, weshalb die Daten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

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

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

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

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

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

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

Hunger

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

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

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

Der „Global Hunger Questionnaire“ umfasste den Patient Global Impression of Severity (PGIS), welcher den globalen Hungerstatus mit 4 Antwortmöglichkeiten (kein, mild, moderat und schwer), und den Patient Global Impression of Change (PGIC) zur Änderung des Hungerstatus mit 5 Antwortmöglichkeiten (deutlich weniger hungrig, etwas weniger hungrig, keine Änderung, etwas hungriger, deutlich hungriger) jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline umfasste.

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

aggregierter Ebene können die vorgelegten Daten jedoch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

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

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

Depressivität und Suizidalität

Personen mit einer schwer ausgeprägten Adipositas weisen verstärkt eine depressive Symptomatik und Suizidalität auf. Darüber hinaus weist die EMA² darauf hin, dass Arzneimittel, die im zentralen Nervensystem wirksam sind, im Zusammenhang mit Depressivität und Suizidalität stehen können. Sowohl Depressivität als auch Suizidalität wurde in den Studien 012 und 015 im Rahmen der UEs erhoben.

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

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

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

Gesamtbewertung

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

Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.

In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und in der Studie 012 eine relevante Reduktion des BMIs jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI (BMI-z-Score) liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und

Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

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

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

In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Es wurde ein Todesfall in der Studie 015 erfasst.

In der Endpunktkategorie der Morbidität konnte in beiden einarmigen Studien nach 52 Wochen eine relevante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs (in der Studie 012) jeweils im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Verwertbare Daten zum altersabhängigen BMI liegen jedoch nicht vor. Aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs

der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas, der mit einer kontinuierlich zunehmenden Körpergewichtszunahme der betroffenen Patientinnen und Patienten und mit der Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas einhergeht und ursächlich ist für die damit einhergehenden Komorbiditäten, hat die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs im vorliegenden Anwendungsgebiet einen bedeutsamen klinischen Stellenwert.

Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

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

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

In der Gesamtschau zeigt sich durch die Gabe von Setmelanotid eine relevante Reduktion des Körpergewichts bzw. des BMIs, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sind. Vor diesem Hintergrund wird für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

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

Die tägliche Anfangsdosis von Setmelanotid bei Kindern von 6 bis 11 Jahren beträgt 0,5 mg, ab Woche 6 kann diese auf 2 mg erhöht werden. Laut Fachinformation kann bei Patientinnen und Patienten in diesem Alter eine weitere Erhöhung der Dosis auf 2,5 mg erfolgen. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beginnen mit einer täglichen Anfangsdosis von 1 mg, die ab Woche 3 auf 2 mg täglich erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann gemäß Fachinformation auf maximal 3 mg erhöht werden.

Die entsprechende Dosis Setmelanotid wird täglich subkutan injiziert.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Setmelanotid 10 mg / ml	3 - 20 ED	3 381,10 €	1,77 €	192,50 €	3 186,83 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken