



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Setmelanotid (D-1166)

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. Caesar

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 Anhörungsmontag, 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 Nutzenbewertung 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 reinhämmt, 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 eindeutig, 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 „Mehlsackzwerge“, 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 Caeser. 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