

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Setmelanotid (D-824)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 10. Oktober 2022  
von 10:00 Uhr bis 11:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Caesar

Herr Schmeil

Herr Dr. Touchot

Herr Prof. Dr. Wabitsch

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

Herr Hartmann

Frau Dr. Knerr-Rupp

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute Montag, wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit Setmelanotid, einem Orphan: Markteinführung, Indikation: Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem POMC-Mangel einschließlich PSCK1- oder LEPR-Mangel.

Im Stellungnahmeverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2022 ist, haben wir eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer – das ist Rhythm Pharmaceuticals – erhalten, außerdem eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, der Deutschen Adipositas-Gesellschaft und der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Weitere Stellungnahmen haben uns von Novo Nordisk Pharma GmbH, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie erreicht.

Ich muss zunächst, da wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das auch entsprechend protokolliert werden kann. Leider, so muss ich sagen, ist kein Kliniker bei der heutigen Anhörung angemeldet; das ist schade, weil es sicherlich einige Fragen an die klinischen Experten gegeben hätte. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Schmeil, Herr Touchot, Herr Caesar und Herr Professor Dr. Wabitsch zugeschaltet, für Novo Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Hartmann, für den BPI Herr Professor Schönermark und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des G-BA und darüber hinaus natürlich auch auf wesentliche Punkte des Dossiers einzugehen. Anschließend werden wir in die Frageunde einsteigen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Herr Schmeil (Rhythm):** Das würde ich übernehmen, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, dann haben Sie das Wort, Herr Schmeil.

**Herr Schmeil (Rhythm):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, Ihnen in wenigen Worten eine kurze Einführung zu Setmelanotide geben zu dürfen. Dabei werde ich mich auf vier Punkte konzentrieren, zum einen das Wirkprinzip, ein paar Worte zur Erkrankung, die Bedeutung der Behandlungseffekte von Imcivree, wie es mit Produktnamen heißt, für die Patienten gemäß unserer pivotalen Studie, und ich werde auch kurz auf Langzeitdaten eingehen.

Erlauben Sie mir aber eingehend die Bemerkung, dass wir ausdrücklich den Beschluss des G-BA begrüßen, Setmelanotide auf die Ausnahmeliste des Ausschlusses der Erstattung der sogenannten Lifestyle-Medikamente zu setzen.

Beginnen möchte ich jedoch mit einer Vorstellung der von uns eingeladenen Personen. Ich beginne mit Herrn Professor Dr. Martin Wabitsch. Er ist Leiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Klinikum für Kinder- und Jugendmedizin sowie Vorsitzender des Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen am Universitätsklinikum Ulm. Er war unter anderem Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie sowie Präsident der Deutschen Adipositas Gesellschaft. Er befasst sich seit vielen Jahren mit der Erforschung und auch mit der klinischen Versorgung von Patienten mit genetisch bedingter Adipositas und wird als Experte zu seinen praktischen Erfahrungen mit Setmelanotide Stellung nehmen.

Des Weiteren ist Herr Dr. Nicolas Touchot anwesend. Can you raise your hand? – Er ist International Market Access Lead von Rhythm Pharmaceuticals. Herr Dr. Manfred Caesar von der Firma Staatz hat Rhythm in der Dossiererstellung unterstützt und wird heute zu Fragen des Dossiers sowie zu den Studien und zur Produktentwicklung Stellung nehmen. Mein Name ist Hannes Schmeil; ich bin Geschäftsführer bei Rhythm Pharmaceuticals Germany GmbH, zuständig für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Rhythm Pharmaceuticals wurde 2008 gegründet, hat seinen Sitz in Boston/USA und forscht seit seiner Gründung am Melanocortin-4-Rezeptor-Signalweg, der zentralnervös im Hypothalamus an der Regulation von Hungersättigung und Energieumsatz beteiligt ist. Ein Ergebnis dieser Forschung ist Setmelanotide, ein selektiver Agonist dieses Rezeptors.

POMC-, PCSK1- und Leptinrezeptor-Mangel-Adipositas ist eine sehr seltene, genetisch verursachte Störung dieses Stoffwechselweges; es gibt in Deutschland nur sehr wenige Patienten mit dieser Erkrankung. Vor allem bei dieser rezessiv vererbten Erkrankung beider Allele des Gens kommt es in der Folge zu einem unstillbaren und permanenten starken Hungergefühl, begleitet von Heißhungerattacken. Die Folge ist, dass diese Patienten schon in der sehr frühen Kindheit massiv an Körpergewicht zunehmen und bereits im Alter von zwei Jahren nicht selten über 20 kg wiegen können – das entspricht dem Gewicht eines Sechsjährigen –, und sie fallen durch einen extremen Body-Mass-Index von 40 und mehr auf oder können es tun.

Die Hyperphagie ist nicht nur eine wesentliche Beeinträchtigung des Lebens dieser Patienten, die den ganzen Tag buchstäblich an nichts anderes als an die nächste Nahrungsaufnahme denken können und deren Nahrungssuchverhalten mitunter ungewöhnliche Formen annimmt. Oft sind sie sozial isoliert, können kaum einer geregelten Ausbildung nachgehen und sind in der Regel auch nicht berufstätig. Für die Angehörigen ist der Umgang mit ihnen eine fortwährende Belastung und sogar eine Gefährdung des familiären Friedens. Abgesehen davon tragen die Patienten zusätzlich ein durch die Adipositas bedingtes erhebliches kardiovaskuläres Risiko mit sich herum und erleiden weitere Komorbiditäten.

Wie von Wabitsch et al. in diesem Jahr publiziert wurde, durchlaufen diese Patienten in der Regel eine lange Historie unterschiedlicher Behandlungen und Unterstützungsmaßnahmen, ohne dass eine nennenswerte Kontrolle der Erkrankung erreicht wird. Hierzu gehören auch die bei Adipositas üblicherweise angewandten Strategien zur Gewichtsreduktion: die Änderung des Essverhalten, Diäten und körperliche Aktivität. Diese scheitern jedoch bei fast allen dieser Patienten, da sie nicht an der Ursache des Problems ansetzen.

Mit Setmelanotide, zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC-, PCSK1- und Leptinrezeptor-Mangel, liegt nun erstmals eine kausale Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Form der Adipositas vor. Hierbei wirkt Setmelanotide als Agonist des MC4-Rezeptors und korrigiert den Funktionsverlust des Stoffwechsels, sodass eine Kontrolle von Hunger und Sättigung wieder ermöglicht wird.

In den klinischen Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie hat sich Setmelanotide als hochwirksam und als sicher erwiesen. Es bewirkt eine starke und anhaltende Reduktion des Hungers und des Körpergewichts bzw. des Body-Mass-Index, bei Kindern und Jugendlichen des Body-Mass-Index z-Scores in allen Altersgruppen. Korrespondierend dazu bewirkt Setmelanotide einen Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Verfügbare Daten aus der Nachbeobachtungsstudie bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudien und zeigen, dass Setmelanotide bei einem Teil der Patienten in der Lage ist, das Körpergewicht und den Body-Mass-Index unter die Grenze der Adipositas abzusenken und diesen Effekt über einen sehr langen Zeitraum von drei Jahren fortzuschreiben. Erste verfügbare Daten bei Behandlung über sieben Jahre bestätigen, dass bei Patienten, die auf Setmelanotide ansprechen, die klinische Wirkung auch langfristig erhalten bleibt. Da die Nachbeobachtungsstudie noch läuft, erwarten wir, dass zukünftige Datenschnitte diese ersten Ergebnisse bestätigen werden.

Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Setmelanotide sind in der Regel transient, mild und gut beherrschbar. Im Vordergrund stehen eine reversible Hyperpigmentierung der Haut und der Haare sowie lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Eine von Wabitsch und Kühnen 2022 veröffentlichte Studie mit den Ergebnissen von Tiefeninterviews betroffener Patienten in Deutschland zeigt eindrücklich die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Lebenssituation der Patienten unter Setmelanotide, die zurückgewonnene soziale Teilhabe und die Verbesserung der Lebensqualität im Allgemeinen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit Setmelanotide erstmals eine Behandlung zur Verfügung steht, die Adipositas aufgrund von POMC- oder Leptinrezeptor-Mangel kausal behandelt, einen nachhaltig günstigen Effekt auf das Hungergefühl hat, das Körpergewicht hochsignifikant senkt, sicher und einfach anzuwenden ist sowie den Patienten Lebensqualität zurückgibt und wieder eine Teilhabe am Leben ermöglicht. – Damit danke ich Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Das wird wahrscheinlich in Richtung Professor Wabitsch gehen, weil er sich doch offensichtlich intensiver mit den Fragestellungen beschäftigt hat. Sie haben eben auch die Publikation erwähnt, in der er Mitautor war.

Wir haben jetzt zum ersten Mal in einem Dossier den Endpunkt „Hunger“ und die Operationalisierung über einen patientenberichteten Fragebogen gesehen, also einen Hunger-Score. Vielleicht können Sie uns dazu noch einige Erläuterungen geben, damit wir noch besser als nach dem Dossier einschätzen können, wie wir mit diesem Endpunkt und mit diesem Hunger-Score umgehen können. Wie gesagt, ich überlasse Ihnen, wer das beantwortet. – Herr Schmeil.

**Herr Schmeil (Rhythm):** Ich denke, die Anfrage beinhaltet zwei Aspekte. Das eine ist mehr die technische oder methodische Frage; dazu werde ich an Herrn Caesar übergeben. Zum praktischen Umgang mit derlei Fragebögen sind tatsächlich aus der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Wabitsch kürzlich Daten veröffentlicht worden. – Herr Caesar, vielleicht wollen Sie mal beginnen.

**Herr Dr. Caesar:** Sie haben absolut recht: Hunger ist im Grunde genommen ein neuer Endpunkt hier in der Untersuchung von Adipositas, der natürlich für die Indikation, mit der wir uns hier beschäftigen, absolut zentral ist; denn letztendlich ist es so, dass durch die Mutationen am POMC und LEPR auch das Hungergefühl oder das Sättigungsgefühl der Patienten aus dem Takt gerät, sodass die Patienten fortwährend, wie Herr Schmeil bereits erläutert hat, hungrig sind und nach Nahrung suchen. Weil es in der Vergangenheit zu diesem Endpunkt „Hunger“ oder der Operationalisierung gar keine Fragebögen gab ...

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht Sie nicht mehr, Herr Caesar.

(Störung der Tonübertragung)

**Herr Schmeil (Rhythm):** Herr Professor Hecken, können wir vielleicht an der Stelle an Herrn Professor Wabitsch überleiten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Ich habe gesehen: Herr Caesar hat sich ausgeloggt; er wird wieder neu hineinkommen. – Herr Wabitsch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Herr Professor Hecken! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielleicht vorab: Sie sagten vorher, es sei schade, dass kein Kliniker dabei sei. So fühle ich mich schon und bin das auch, aber eben nicht als unabhängiger Kliniker, sondern jetzt von der Firma eingeladen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben. Das war die Bemerkung.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Das ist richtig, und das muss man auch so konstatieren. Das liegt auch daran, dass wir hier in Ulm bei den Phase-II- und Phase-III-Studien bei mir in der Abteilung mitgemacht haben, sodass da einfach diese Beziehung da ist; das muss bekannt sein. Und damit haben wir jetzt keinen unabhängigen Kliniker.

Dazu muss ich vorab sagen, dass wir in Deutschland nur zwei Zentren haben, wo solche Patienten gesehen werden. Das ist hier in Ulm und an der Charité in Berlin, bei Herrn Professor Kühnen, der damals gemeinsam mit der Firma Rhythm den Investigator Initiated Trial bekommen hatte, sodass es eigentlich nur zwei Personen gibt, die im Moment aus praktischer Erfahrung berichten können.

Aber jetzt zu der Frage, die ja ganz wichtig ist, und ich finde es toll, dass sich gleich die erste Frage auf Hyperphagie als hier zentrales Geschehen und als Parameter bezieht, der für die Patienten relevant ist und bei dem das Medikament Einfluss hat. Man muss aus der Medizin heraus sagen: Wir haben keine Methoden, das korrekt zu quantifizieren und zu messen, es gibt keine Referenzwerte. Wir sind da methodisch schlecht aufgestellt. Dennoch ist es ein Charakteristikum, das zentrale Merkmal aller Störungen, die in den Melanocortin-4-Rezeptor-Pathways auf der Basis von seltenen Genvarianten, also Mutationen, auftreten. Wir können diesen biologischen Parameter im Moment nicht gut darstellen.

Hier in den Studien wurden die visuellen Analogskalen verwendet, die von einem Individuum zum anderen eine hohe Variabilität haben, aber die dann bei einer Intervention doch sehr gut zeigen, wie sich dieses Hungergefühl verändert, das die Patienten auf der Skala darzustellen versuchen. Mehr ist eigentlich jetzt zu der Methodik nicht zu sagen, aber zur Biologie spreche ich noch einen Aspekt an.

Wir kennen diese Krankheiten noch nicht lange. Das Ganze ging los, als Leptin entdeckt wurde, vor 25 Jahren, zunächst als Ursache der Störung der Energiehomöostase-Regulation bei der OB/OB-Maus, und dann anschließend auch ganz wenige Kinder identifiziert wurden, die das haben. Daraufhin wurde dieser Pathway – Leptin, Leptinrezeptor, POMC-Melanocortin-4-Rezeptor – im Gehirn beschrieben. Dabei waren immer zuerst die Tierexperimente mit den Modellen da, Tiere, die Defekte in den Pathways hatten, und dann hat man parallel beim Menschen in ganz seltenen Fällen solche Defekte in diesen Pathways ebenfalls gefunden.

Als Kinderärzte hatten wir bisher in Parallelität eigentlich nur Hirntumore. Wir hatten das Craniopharyngiom bei Kindern und Jugendlichen, und wir wussten, dass diese Patienten, wenn sie operiert wurden und dann einen Defekt im Hypothalamusbereich hatten, extrem dick wurden und gegessen, gegessen, gegessen haben und dies niemand in irgendeiner Form beeinflussen konnte. Da gibt es eine anatomische Veränderung.

Jetzt kennen wir seltene genetische Veränderungen, die den Sollwert der Energiehomöostase verändern, Sättigungssignale nicht mehr adäquat weitergeben, und dann kommt es durch die ständige Hyperphagie zu einem sehr hohen Körpergewicht. Diese gestörten Signale in dem Pathway des sogenannten homöostatischen Systems im Hypothalamus können einen derart imperativen und unwiderstehlichen Charakter haben, dass es wie eine Sucht ist. Aber es ist keine psychiatrische Sucht, sondern eine physiologische Sucht, sodass bei den betroffenen Menschen das Gehirn meint, sie seien am Verhungern. Es ist wie beim Diabetes insipidus; das ist ein gutes Parallelbeispiel.

Diese Kinder und auch später die Jugendlichen haben ständig das Gefühl, sie verhungerten, und zwar ist das zentral gesteuert. Sie haben dieses essensuchende Verhalten. Wenn dieses Kind jetzt hier bei mir im Büro wäre, würde es alles, was irgendwie nach Essen aussieht, in die Finger nehmen, es zu sich nehmen und versuchen zu essen. Wir haben Testmahlzeiten gemacht: Ein Zweijähriger isst am Morgen zum Frühstück 1.500 kcal, also bis er bis oben voll ist, und dann fängt er nach einer Stunde wieder an. Damit will ich beschreiben, dass das nichts mit „Ich hab Hunger“ in dem Sinne zu tun hat, was wir jetzt als Hunger empfinden, sondern

das ist, wie gesagt, eine imperative unwiderstehliche Störung, die durch diesen Gendefekt ausgelöst wird.

Es wurden gerade Zahlen genannt. Wir haben das eigentlich über den BMI festgelegt. Die Kinder haben im Alter von 2 Jahren einen BMI von 25, im Alter von 5 Jahren von 30. Wenn das überschritten wird, dann ist das ein starkes Indiz für eine genetische Veränderung – so haben wir das auch publiziert –, eine biallelisch genetische Veränderung in diesem Pathway.

Dann wurde lange gesucht. Bei den Erstbeschreibern, die diese Kausalität gezeigt haben, den Berlinern an der Charité, war es dieser Leptinmangel; dann kam der Leptinrezeptordefekt und dann der POMC-Defekt. Beim POMC-Defekt fehlt dann direkt auch dieses Melanocortin-4; das ist der Ligand für den Rezeptor. Die Gruppe an der Charité hat über Jahre nach einem Molekül gesucht, das man subkutan spritzen oder als Pille einnehmen kann, das die Bluthirnschranke überschreitet und dann an dem Rezeptor wirkt; dies ist nicht gelungen.

Erste Phase-I- und Phase-II-Studien mussten wegen Nebenwirkungen beendet werden, und erst jetzt, vor nunmehr auch schon fast 10 Jahren, wurde in Kooperation mit der Firma Rhythm, die dieses Setmelanotide als Molekül hatte, beschrieben und dann auch gezeigt, dass es die Blut-Hirn-Schranke überwindet, wenn man es subkutan verabreicht, dass es eine vernünftige Halbwertszeit hat, sodass man es nur einmal am Tag spritzen muss, und es eine Wirkung am MC4-Rezeptor zeigt. Das heißt, man überbrückt den Defekt in dem Pathway, und dieses Molekül wirkt am Sättigungsrezeptor: Dort, wo normalerweise kein Signal ankommt, wirkt es.

Die Nebenwirkungen sind tatsächlich relativ blande, relativ unauffällig, unproblematisch. Die Hauptnebenwirkung ist die Mitreaktion des MC1-Rezeptors, also eine Hautverdunkelung, Hautpigmentierung, die unter der Therapie zunimmt. Aber ansonsten ist es gut verträglich. Daraufhin haben diese Patienten plötzlich durch das Medikament den Zustand, den sie hätten, wenn sie nicht diesen Defekt hätten. Am deutlichsten ist es beim POMC-Defekt, wobei gar kein Melanocortin-4 im Gehirn produziert wird – da machen sie sozusagen eine Hormonersatztherapie –, und beim Leptinrezeptordefekt ist es auch so, nur mit der Besonderheit, dass da wirklich nur ein Pathway durch das Setmelanotide ergänzt wird und ein anderer, weil der Leptinrezeptor noch anders verschaltet ist, nicht beeinflusst wird, sodass da eine Reststörung bleibt. Beim POMC-Defekt hat man eine komplette Substitution quasi an der Stelle, beim Leptinrezeptordefekt hat man eine gute Substitution, aber eine Reststörung, die übrigbleibt.

So, jetzt habe ich viel geredet. Aber ich weiß, dass Sie das verstehen, Herr Professor Hecken, und ich hoffe, die anderen auch, die jetzt am Tisch sitzen. – Ich weiß nicht, ob ich noch weiter über die Patienten sprechen soll, die wir haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie können ruhig noch zwei, drei Minuten weitermachen.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Wir haben insgesamt 13 Patienten, die wir in den letzten vier Jahren hier am Studienzentrum betreut haben. Davon sind sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt, und die anderen sieben Patienten sind im Moment in einer Phase-II-Studie für andere Defekte in diesem Pathway. Also, wir haben sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt. Davon sind drei bereits aus der klinischen Studie heraus und befinden sich jetzt bereits, mit einem Rezept versehen, in der Regelversorgung. Wir haben einen weiteren Patienten, der gar nicht in der Studie ist, sondern das Medikament jetzt schon bekommt, ebenfalls mit einem Leptinrezeptordefekt.

Was passiert, wenn diese Kinder und Jugendlichen damit behandelt werden? Zwei der Jugendlichen hatten vorher bereits einen bariatrischen chirurgischen Eingriff, der keinen Erfolg hatte. Sie sind also operiert worden, unter 18 Jahre, also als Minderjährige, weil man keine andere Lösung gesehen hatte. In der Vorgeschichte wollte man sie den Eltern wegnehmen – das Jugendamt war da involviert –, aber das ist zum Glück nicht passiert. Die Operation brachte nichts, und mit dem Medikament haben sie dann zum ersten Mal in ihrem Leben Sättigung

gespürt und haben gesagt: „Jetzt bin ich wie neugeboren“ – so berichten sie das; wir haben auch ein paar Interviews dazu veröffentlicht –, weil sie das erste Mal erfahren haben, was es heißt, satt zu sein. Mit diesem Sättigungsgefühl war der Junge dann in der Lage, eine Ausbildung zu machen, was er vorher nicht konnte, und das Mädchen war in der Lage, sich in der Freizeit auch mal mit anderen Dingen zu beschäftigen als mit Essen.

Über die Beeinflussung dieser Sättigungsempfindens kommt es dann auch zu einer Veränderung des Körpergewichts, weil einfach die Energiehomöostase verschoben wird und normal bleibt, stabil normal bleibt, und sie nehmen dann auch ab. Wir haben den Eindruck: Je früher man mit der Therapie beginnt, umso besser ist es. Wenn man erst spät beginnt, scheint es so zu sein, als ob man dann nicht mehr alles ändern, also das komplette Gewicht nach unten fahren kann. Ein früher Beginn dieser Substitutionstherapie, diese Hormonersatztherapie – so kann ich es als Endokrinologe auch nennen – ist also ratsam, damit dieser Regelkreis schon möglichst früh normalisiert wird.

Jetzt warte ich einfach auf weitere Fragen. Ich habe versucht, in der Kürze das hineinzunehmen, was mir für die jetzige Diskussion wichtig erschien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wabitsch. – Herr Caesar, wir hatten Sie eben verloren. Haben Sie noch Ergänzungen?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Bitte entschuldigen Sie; ich kann nicht klären, woher das kommt. – Ich habe nur die Ergänzung, die dann etwas in das Thema Operationalisierung geht, Herr Professor Hecken; das war ja auch ein Teil Ihrer Frage.

Über die Neuartigkeit dieses Endpunktes und das Nichtvorliegen von entsprechenden Instrumenten hatten wir schon diskutiert. Rhythm hat dann in Zusammenarbeit mit Fachexperten und der FDA den Daily Hunger Questionnaire entwickelt, der letztendlich auch zum Teil validiert wurde. Dazu gibt es einen Report, den wir mit eingereicht hatten. Dieser Daily Hunger Questionnaire bildet letztendlich das Geschehen um den Hunger herum sehr vollständig ab, weil er das berücksichtigt, was wir den Morgenhunger nennen, also Hunger direkt beim Aufstehen. Das ist zum einen von Bedeutung, weil da der Tag beginnt, ich davor geschlafen habe und möglicherweise sehr hungrig bin, aber natürlich auch vor Gabe des Medikamentes. Die anderen beiden Dimensionen des Fragebogens sind der stärkste empfundene Hunger und der durchschnittliche Hunger, sodass wir doch denken, dass wir mit diesem Fragebogeninstrument bei allen Neuigkeiten, über die wir hier reden, das Hungergeschehen bei den Patienten sehr umfassend und korrekt abbilden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bekommt Frau Teupen von der Patientenvertretung das Wort. – Frau Teupen, bitte schön.

**Frau Teupen:** Wir haben einige kleine Fragen, zunächst noch einmal zu dem Questionnaire. Hier war ja das konkrete Problem auch der Übersetzungsfehler, wie man gesehen hat: „This morning“ im Original wurde wieder als das minimale Hungergefühl in 24 Stunden übersetzt. Können Sie das erläutern? Sie haben ja auch in der Stellungnahme etwas dazu geschrieben.

Außerdem haben wir noch eine Frage zur Relevanz des Hüftumfangs. Das ist von der FB Med nicht dargestellt worden, weil es nicht patientenrelevant ist. Aber da tut sich ja im Moment doch etwas, dass so etwas wie Taillenumfang oder Waist-to-Hip-Ratio wesentlich aussagekräftiger sind als nur der BMI. Da wäre die Frage, wie Sie das einschätzen.

Noch eine einfache Frage, vielleicht an den Unternehmer: Es ist ja schade, dass Sie zwar verschiedenste Daten im Zusammenhang mit der Lebensqualität erhoben haben, aber zum spezifischen Impact of Weight im Quality of Life, zum SF-36 im PedsQL und zu Fragen zur Suizidalität sehr geringe Rücklaufquoten haben oder es nicht aggregiert dargestellt wurde. Können Sie noch mal sagen, warum da das Problem war – es sind ja ohnehin nur sehr geringe Patientenzahlen –, dass von ihnen diese Fragebögen nicht ausreichend ausgefüllt wurden, was ja an der Stelle sehr schade ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Caesar, Sie haben begonnen.

(Störung der Tonübertragung)

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Wir haben in der Stellungnahme die Korrektur für den Übersetzungsfehler geliefert. Das war letztendlich einfach nur ein Übersetzungsfehler. Mehr lässt sich dazu nicht sagen. Diesen Fehler haben wir in der Stellungnahme korrigiert.

Die nächste Frage nach der Patientenrelevanz des Endpunktes möchte ich so beantworten: Wir sind grundsätzlich der Überzeugung, dass natürlich der Endpunkt „Hunger“ für sich alleine schon ein Endpunkt ist und dass wir in Ergänzung mit den Lebensqualitätsfragebögen natürlich zeigen, dass das Gesamtgeschehen von Hunger und von Körpergewicht eine Auswirkung auf das Wohlbefinden des Patienten hat, sodass wir durchaus der Auffassung sind, dass wir Hunger als einen vollständigen Endpunkt darstellen und ihn ergänzend mit den Lebensqualitätsfragebögen darstellen. – Kann ich die dritte Frage bitte noch mal bekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, können Sie die dritte Frage wiederholen?

**Frau Teupen:** Die Relevanz von Hunger ist meines Erachtens aus Patientensicht relativ klar. Es ging noch mal um die Frage, dass es nicht grundsätzlich nicht relevant ist, sondern ein Übersetzungsfehler. – Hinsichtlich des Hüftumfangs wäre es noch einmal eine methodische Frage, und dann natürlich noch einmal die Fragen zu PedsQL, SF-36, Suizidalität, geringen Rücklaufquoten. – Das waren jetzt noch einmal alle Fragen zusammen.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Da kann ich mich nur auf das beziehen, was in der Studie berichtet wurde. Zu diesem Fragebogen haben wir in der Tat ganz geringe Rücklaufquoten gehabt, sodass wir in der Dossierdarstellung auch die Ergebnisse zum SF-36 nicht dargestellt haben. Wir glauben aber, dass die anderen Fragebögen zur Lebensqualität, zum Beispiel der IWQOL und der PHQ-D etc., letztendlich aussagefähige Ergebnisse zur Lebensqualität darstellen, wohlbermerkt ergänzend zum Hunger und ergänzend zum Körpergewicht.

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

**Frau Teupen:** Ja, aber trotzdem sind die Daten ja nicht auswertbar. Die Frage, vielleicht an Herr Wabitsch, ist nur: Woran liegt das, warum sind es so wenige?

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Ich wollte zum Hüftumfang etwas sagen.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ja, zum Hüftumfang. Hier gab es Gespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Vorfeld, also in der G-BA-Beratung. Wir haben die Ergebnisse zum Hüftumfang im Dossier dargestellt. Letztendlich war es so, dass wir als Rhythm der Auffassung waren, dass „Hüftumfang“ ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Hierzu hat der G-BA die Auffassung vertreten, dass „Hüftumfang“ eigentlich kein patientenrelevanter Endpunkt ist, sodass wir die Ergebnisse und damit eine statistisch signifikante Verbesserung des Hüftumfangs bei den Patienten berichtet haben und auch in den Studien erhoben haben, der jedoch aufgrund der Einordnung von Hüftumfang als nicht patientenrelevant dann in der Nutzenbewertung nicht zum Tragen kam.

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

**Frau Teupen:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Hager, GKV-SV.

**Frau Teupen:** Dann noch mal zum Hüftumfang. Ich glaube, dazu wollte Herr Wabitsch noch etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Ja, ich kann vielleicht noch ergänzen. – Frau Teupen, es ist natürlich richtig, dass sowohl der Taillen- als auch der Hüftumfang, also beide Umfänge, eigentlich wichtig sind, um die Körperfettverteilung und damit auch das viszerale, das intraabdominelle Fett zu erfassen, und dass sie auch für kardiovaskuläre Endpunkte und für den Diabetes wichtig sind.

Nun muss man aber sehen, dass es sich bei diesen Patienten, die eine genetische Form der Adipositas haben, um Patienten handelt, die eine extreme Adipositas haben. Im Erwachsenenalter wäre das vergleichbar mit einem BMI von 50, bei den Kindern mit 2 Jahren 25, mit 5 Jahren 30, und er geht ja dann hoch. In dieser Gewichtsklasse spielt die Körperfettverteilung vielleicht nicht diese elementare Rolle wie bei einem Erwachsenen, der eine normale Adipositas hat und deswegen gesehen wird, was für eine Art von Therapie angewendet wird und wie sich bei ihm eine Gewichtsreduktionsmaßnahme auswirkt. Diese Patienten haben eine äußerst extreme Form der Adipositas, immer mit einer deutlichen Vermehrung des viszeralen Fettgewebes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Frau Hager, GKV-SV.

**Frau Hager:** Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Studienprogramm. Sie selektieren zu unterschiedlichen Zeitpunkten Good Responder, also in den beiden Zulassungsbegründenden Studien 012 und 015 einmal am Ende der initialen offenen Behandlungsphase – da werden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die nicht eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 Kilo erreichten –, und für die Nachbeobachtungsstudie selektieren Sie dann erneut. Da werden die Personen aus diesen Zulassungsbegründenden Studien, die keine Reduktion des Körpergewichts von mindestens 10 Prozent bzw. BMI-z-Scores von 0,3 erreichten, nicht in die Nachbeobachtungsstudie aufgenommen.

In Ihrer schriftlichen Stellungnahme begründen Sie das so, dass Sie mit diesem Vorgehen Patientinnen und Patienten selektieren wollen, die eben für eine Langzeitbehandlung in Betracht kommen. In der Fachinformation gibt es keine Angaben dazu, wann eine Therapie möglicherweise beendet werden sollte, sodass dies im ärztlichen Ermessen liegt.

Unsere Frage: Würden Sie auf Grundlage dieser Studien und der Erläuterung, dass Sie hiermit Patienten selektieren, die für eine Langzeitbehandlung in Betracht kommen, für die klinische Praxis empfehlen, dass Patientinnen und Patienten, die nach 12 bis 24 Wochen – so lange war, glaube ich, die Zeit, bis erstmalig selektiert wurde – keine Gewichtsreduktion von mindestens 5 Kilo erreichten, die Therapie absetzen sollten, ebenso solche, die nach 52 Wochen, als zum zweiten Mal selektiert wurde, keine Gewichtsreduktion von mindestens 10 Prozent erreichten? Sind das Ihre Schlussfolgerungen aus der Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich versuche mal eine Antwort und würde dann gerne noch Herrn Professor Wabitsch bitten, ebenfalls dazu auszuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, dann beginnen Sie, Herr Schmeil.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Also, das bin ich jetzt hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, Entschuldigung. Ich sehe, Sie haben das Büro gewechselt. – Wir haben jetzt Herrn Caesar.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Die Antwort ist: Ja, in der Tat, wir haben hier unterschiedliche Gruppen an Patienten, die untersucht werden. Wir haben den primären Endpunkt, der auf die FAS-Population zurückgeht, in den Studien bis zur Studienwoche 52 untersucht, in beiden Zulassungsstudien. Wir haben für weitere kontinuierliche Endpunkte letzten Endes in Absprache mit der FDA Analysen bei Patienten berücksichtigt, die mindestens dieser 5-Prozent-Regel entsprechen. Wir haben dann natürlich – jetzt sind wir bei der Follow-up-Studie, bei der nachbeobachtenden Studie – die Situation, dass wir zunächst einmal in der Stellungnahme eine Analyse vorgelegt haben, die alle Patienten berücksichtigt, welche in der Nachbeobachtungsstudie berücksichtigt wurden, und dass wir einen ergänzenden Studienbericht, einen Studienbericht für die Nachbeobachtungsstudie unter Berücksichtigung aller Responder, in der Analyse vorgelegt haben. Diese Responder sind definiert als all jene Patienten, die zum Ende der Zulassungsstudien den primären Endpunkt erreicht hatten. Das heißt, wir können zunächst einmal in Übereinstimmung mit dem Statistischen Analyseplan zum Ende der Zulassungsstudien

nach 52 Wochen eine Datenerhebung vornehmen, und dann haben wir zusätzlich in der Nachbeobachtungsstudie den Studienreport für die Responder.

Hier stellt sich natürlich die Frage: Inwieweit ist das versorgungsrelevant, und inwieweit beeinflusst oder prägt es das Verschreibungsverhalten der behandelnden Ärzte? Nun bin ich kein Arzt; deswegen wäre ich dankbar, wenn Herr Wabitsch das aus seiner Praktikersicht noch ergänzen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, dann machen wir das doch. – Herr Professor Wabitsch.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Es ist eine wichtige Frage, die Frau Hager hier zu verschiedenen Aspekten gestellt hat. Zum einen muss man vorausschicken, dass wir jetzt über die Studiendaten und darüber berichtet haben, wie sie ausgewertet wurden und wie da vorgegangen wurde; das war das Protokoll. Die Patienten, die die Endpunkte nicht erreicht haben, muss man sich im Weiteren, was die wissenschaftliche Seite anbelangt, genauer anschauen. Wir haben dazu wenig Informationen.

Ich will Ihnen mal ein Beispiel nennen für alle, die unter 25 sind, also in dieser Phase, da das Körpergewicht physiologisch stark ansteigt, vor allem eben bei den Adipositas-Patienten: Wir haben Jugendliche mit Leptinrezeptordefekt. In der Regel haben sie im Alter zwischen 12 und 18, zwischen 12 und 20 Jahren eine Velocity, also eine Geschwindigkeit der Gewichtszunahme von 15 Kilo pro Jahr. Wenn Sie dann 5 Prozent Gewichts*abnahme* als Endpunkt definieren, dann kriegen Sie nur die, die sehr viel abnehmen und stark ansprechen. Diejenigen, die in dem betreffenden Jahr nur 8 Kilo zunehmen, fliegen raus, haben aber trotzdem ein Delta von 7 Kilo jetzt in diesem Beispiel.

Wir haben das in einer zweiten Analyse der Daten im „Journal of the Endocrine Society“ zu verdeutlichen versucht, wo wir die Einzelverläufe grafisch dargestellt haben, und zwar zuerst den Anstieg der Körpergewichte in den Jahren zuvor und anschließend den Abfall nach Beginn der Therapie; das war nicht das Gewicht, sondern der BMI oder der BMI-z-Score. Da sieht man, dass eigentlich alle angesprochen haben.

Das heißt, wir brauchen an dieser Stelle heute mehr Informationen über die Patienten, die diesen definierten Endpunkt „5 Prozent“ nicht erreichen, mehr Informationen, um zu schauen, ob sie von der Behandlung profitieren oder nicht. Man sollte bei einer so seltenen Erkrankung und bei einem so neuen Medikament natürlich immer Stufen drin haben, wo man dann auch sagt: Jetzt ist Stopp, die Therapie bringt nichts. – Das muss in Zukunft erfolgen. Wir brauchen mehr Informationen. An dem Beispiel, das ich genannt habe, wollte ich erläutern, dass die 5 Prozent Gewichts*abnahme* für die jungen Patienten ein aus klinischer Sicht absolut schlecht geeignetes Kriterium ist, weil sie in der Regel ja 15 Kilo im Jahr *zunehmen*.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager, Nachfrage oder okay?

**Frau Hager:** Ja, ich würde nachfragen wollen, ob ich das richtig verstanden habe: Unser Verständnis war auch, dass Sie durch dieses Vorgehen in der Studie eben diejenigen Patienten weiterhin beobachten, die sehr stark darauf ansprechen. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, würden aber in der klinischen Praxis auch andere Patienten – Ihr Beispiel waren solche, die nur 8 Kilo abgenommen haben – weiterhin mit Setmelanotid behandelt werden. Das heißt ja, dass wir hier durch die Studie nicht das gesamte Anwendungsgebiet abgedeckt haben. Können Sie einschätzen, welchen Anteil vom Anwendungsgebiet diejenigen Patienten ausmachen, die wir hier in der Studie haben?

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Das ist richtig, wie Sie es sagten, mit der kleinen Feinheit – das war jetzt ein Wording-Problem –, dass es nicht um diejenigen Patienten geht, die nur 8 Kilo *abgenommen* haben, sondern um jene, die nur 8 Kilo *zugenommen* haben – so war es –; nicht 15, sondern nur 8. Wenn wir Vordaten haben, können wir das sehr gut extrapolieren. Und wenn wir es in z-Score umrechnen, also in Anteile, in Standardabweichung, dann bekommen

wir ein altersunabhängiges Maß und können die Velocity, also das Delta über die Zeit, besser darstellen. Das ist mathematisch nicht einfach; aber darüber lässt es sich eben objektivieren.

Jetzt zu der Frage, was man klinisch mit den Patienten machen würde und wie viele das sind. Ich sagte Ihnen, wir haben sechs Patienten mit Leptinrezeptordefekt, die die Indikation erfüllen würden, und von diesen sechs weiß ich, dass von allen berichtet wird, dass sie dieses Setmelanotide maximal spüren, dass sie den Hunger in den Griff bekommen, und alle sechs Patienten konnten ihr Gewicht deutlich verändern, ihre Gewichtsdyamik deutlich verändern. Die Jüngeren haben dann auch die 5 Prozent erreicht. Bei den Jugendlichen waren es nicht alle; aber alle hatten eine signifikante Veränderung der Kurve der BMI-Entwicklung.

Ich kann jetzt nur von sechs Patienten berichten, weil es ganz wenige, extrem wenige sind. Ich glaube, wir brauchen Zeit, um mehr Infos zu bekommen, ob es da jetzt einen Einzelnen gibt, wo man es wirklich stoppen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager, noch mal Nachfrage, oder?

**Frau Hager:** Ja, ich habe verstanden, dass es einfach aufgrund der geringen Anzahl der Patienten schwierig ist, das zu qualifizieren. – Ich hätte da noch eine andere Frage, aber Frau Rabe hatte sich auch schon länger gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann nehme ich jetzt Frau Rabe, und dann wären Sie wieder dran, Frau Hager. – Frau Rabe von der FB Med.

**Frau Rabe:** Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar möchte ich noch mal nachfragen, was denn die Rationale für den vorgelegten Datenschnitt der Nachbeobachtungsstudie war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Sie meinen den Drei-Jahres-Schnitt, oder welchen Datenschnitt meinen Sie?

**Frau Rabe:** Genau, also sowohl den Drei-Jahres-Schnitt – es waren ja genau 36 Monate – als auch den Datenschnitt davor. Es gab ja zwei Datenschnitte.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ja, die Nachbeobachtungsstudie 022 ist ja eine auch jetzt noch laufende Studie. Hier hat man den Datenschnitt präspezifiziert; einer davon ist nach drei Jahren. Wir haben inzwischen auch Daten über einen Zeitraum von sieben Jahren von zwei Patienten, die ganz früh in die Behandlung gekommen sind, sodass praktisch Jahr für Jahr oder in bestimmten Abständen in Absprache mit den Zulassungsbehörden neue Datenschnitte veröffentlicht werden. Wir sind also bei dieser laufenden Studie noch nicht beim letzten Datenschnitt und beim vollständigen Datensatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und der Drei-Jahres-Datenschnitt war dann im Prinzip prädefiniert?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich müsste da nachschauen, aber ich glaube, der erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Rabe, okay, oder Nachfrage?

**Frau Rabe:** Das ist erst einmal okay, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir wieder Frau Hager.

**Frau Hager:** Herr Professor Wabitsch, meine Frage schließt ein bisschen an das an, was Sie gerade erläuterten. Sie sprachen ja von den Patienten im Anwendungsgebiet, die oft bis zu 15 Kilo pro Jahr zunehmen.

Es gibt hier in der Studie diese Withdrawal-Phase, bei der die Studienteilnehmenden neben einer vierwöchigen Behandlung mit Setmelanotid auch eine vierwöchige Behandlung mit Placebo hatten und als Morbiditätspunkte die Veränderung des Körpergewichts und dann die

Veränderung des Körpergewichts während der Behandlung mit Placebo erhoben wurden. In der Studie 012 wurde ein Mittelwert von 6,2 Kilo erhoben; die Veränderung des Körpergewichts war bei Placebogabe eine Zunahme von 6,2 Kilo. Das erscheint als sehr viel innerhalb von vier Wochen, wenn man berücksichtigt, was wir vorher recherchiert hatten, nämlich dass im Anwendungsgebiet im Schnitt 7 bis 10 Kilo zugenommen wird; Sie sprachen von 15 Kilo. Auch bei 15 Kilo sind 6,2 Kilo in vier Wochen noch sehr viel. Also, wie erklären Sie sich diesen hohen Wert, und was sagt dieser Wert aus? Das wären unsere Fragen an Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wabitsch.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Die Kilogrammangaben hingen sehr stark vom Alter ab; wir haben einfach ganz wenige Patienten. Aber jetzt zu dieser Gewichtszunahme, die innerhalb kurzer Zeit erfolgte, nachdem letztendlich das wirksame Molekül nicht mehr im Körper war: Das ist ja ganz typisch für Einflussnahme auf dieses homöostatische System im Hypothalamus. Das geschieht sowohl zu Beginn der Therapie – wenn Sie intervenieren, haben Sie zunächst einen starken Effekt, der dann langsam abflacht – als auch dann, wenn Sie das Medikament wieder herausnehmen und daraufhin einen schnellen Rebound haben.

Das heißt, das ursprüngliche Gewicht wird nach der Set-Point-Theorie relativ zügig wieder eingestellt. Das heißt, der Körper versucht, wenn der Defekt nicht behandelt ist, wenn der Hormonmangel fortbesteht, schnellstmöglich das alte Gewicht wieder einzustellen. Das heißt, die Dynamik, die Sie hier beschreiben – auch mit diesen Zahlen, 6 kg –, ist das, was wir aus Tierexperimenten kennen – so läuft das ab – und was wir jetzt beim Menschen in diesen wenigen Fällen auch reproduzieren. Das heißt, es zeigt uns einfach, dass dieses System wirklich vorhanden ist, auch beim Menschen, und dass es so stark reagiert, wenn man die kausale Schiene zu manipulieren versucht.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Herr Professor Hecken, darf ich noch etwas ergänzen?

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

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Zunächst einmal ist es für mich als Neurophysiologen so, dass man es hier letztendlich mit einem im zentralen Nervensystem angesiedelten Wirkmechanismus, aber auch einem Krankheitsgeschehen zu tun hat, das zentral über Regelkreise, Rezeptoren und Botenstoffe funktioniert.

Letztendlich wurde aber unabhängig von den Gewichtszunahmen diese placebokontrollierte Phase auch deshalb eingefügt, um praktisch auf qualitativer Ebene die Umkehrbarkeit des Effektes zu bestätigen, damit man nicht nach dem Motto urteilt: Ja, die Patienten bekommen jetzt viel Aufmerksamkeit oder eben Begleiteffekte, die natürlich einen Beitrag zum Krankheitsgeschehen leisten können. Vielmehr möchte man sehen – deswegen doppelblind –, inwieweit und wie schnell der Effekt umkehrbar ist und inwiefern es dann, wenn man mit der Behandlung wieder beginnt, mit dem Gewicht wieder weiter nach unten geht. Insoweit haben wir hier also eine Studie, die sowohl quantitativ Daten zum Gewicht oder zum Body-Mass-Index liefert als auch zeigt: Das Ganze ist umkehrbar.

Dies halte ich eigentlich für eine sehr ideale und optimale Ausnutzung einer klinischen Studie in einer sehr seltenen Erkrankung mit einer sehr delikaten Patientenpopulation, nämlich Kindern, die eine hohe Krankheitslast erleiden, die ich natürlich nicht in komplexere Studien mit zwei Armen etc. hineinführen kann. Somit bietet die Studie beides: quantitative Aussagen und qualitative Aussagen zur Umkehrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager, sind Sie damit zufrieden? Ich wäre es nicht.

**Frau Hager:** Ich fasse das zusammen, was ich verstanden habe. Dann könnten Sie möglicherweise doch noch mal ergänzen. Das, wie es im Dossier dargestellt wurde oder wie ich es verstanden habe, nämlich dass es eine Art Placebovergleich suggerieren soll, ist es nicht; so habe ich es verstanden. Es zeigt, dass der Effekt umkehrbar ist. Gut, das heißt, wenn man das aktive Agens herausnimmt, dann wird es auch sichtbar; aber die Gewichtsabnahme ist, wie Herr

Professor Wabitsch gesagt hat, zu Beginn eben sehr stark und ist nicht das, was man sehen würde, wenn ein Patient Setmelanotid noch gar nicht erhalten hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau.

**Frau Hager:** Es ist also kein wirklicher Placebovergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, es ist nicht der klassische Placebovergleich, wie wir ihn kennen. – Okay, das war's. – Dann habe ich jetzt Frau Behring von der Geschäftsstelle.

**Frau Dr. Behring:** Ich würde ganz gerne noch einmal auf die Frage von Frau Teupen von ganz am Anfang zurückkommen. Sie hatten am Anfang gesagt oder wir hatten festgestellt, dass die Lebensqualitätsdaten nicht von vielen Personen erhoben worden sind. Nun waren in der Studie auch nicht so wahnsinnig viele Patienten. Aber Herr Wabitsch sagte, von seinen sechs Patienten weiß er von jedem, wie das Lebensgefühl oder die Lebensqualität ist. Was war denn die Schwierigkeit, warum konnte man denn bei den wenigen Patienten nicht die Lebensqualitätsfragebögen wirklich von allen erheben? Das ist für mich ein bisschen unklar. Welche Schwierigkeiten gab es denn da?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Sie meinen Schwierigkeiten technischer Art in der Studiendurchführung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn es acht Patienten sind und Herr Wabitsch sie alle acht kennt, es denen propper geht und sie sagen: „Ja, wunderbar“, es keine Leute in der fünften Therapielinie bei irgendeiner onkologischen Erkrankung sind, dann stellt sich doch die Frage: Wieso schafft man es nicht, diese Patienten zu animieren, die Lebensqualitätsfragebögen so auszufüllen, dass man dann am Ende wenigstens 70 Prozent Rücklaufquote hat? Das ist einfach der Punkt.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Herr Caesar, da müssten Sie vielleicht allen Beteiligten zeigen, wer oder wo die nicht erhoben wurden. Das war eine internationale Studie, und wir waren nur *ein* Studienzentrum. Und ich glaube, unsere Daten hier in Ulm sind qualitativ hochwertig. Es waren aber andere Zentren dabei. Ich glaube, da müssten wir jetzt einfach Ross und Reiter nennen, damit verstanden wird, warum wir hier einen Mangel haben.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich weiß aus vielen klinischen Studien unter Einbeziehung von Lebensqualitätsuntersuchungen – da erzähle ich Ihnen nichts Neues –, dass es immer wieder ein Thema ist, eine ordentliche Rücklaufquote bei den Lebensqualitätsfragebögen zu haben. Ich kann jetzt den Studienberichten ad hoc nicht entnehmen, so wie Herr Wabitsch das gerade gesagt hat, wer da Ross und Reiter ist. Da müssten wir nachgucken, ob es im Einzelfall einzelne Zentren gibt, die da null haben oder die da wenig haben, während andere gute Qualität liefern. Da müssten wir dann wirklich patientenindividuell, zentrenindividuell gucken, wer da wie performt hat, und letztendlich auch gucken, wie das Studiengeschehen und die Struktur der Datenerhebung im jeweiligen Zentrum war, um das zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, das brauchen Sie nicht zu machen. Das, was Frau Dr. Behring jetzt eben angesprochen hat, ist nur eigentlich eine vertane Chance, weil es doch relativ simpel wäre, und wenn man da belastbare Daten hätte, dann hätte man mehr Evidenz; das ist einfach der Punkt. Es nützt ja nichts. Faktum ist, die Rücklaufquoten waren so, dass eben hier die Daten zur Lebensqualität nur schwerlich belastbar sind. Und daran ändert auch nichts, wenn wir jetzt wissen, dass es irgendwo im Norden von England vielleicht ein Studienzentrum gegeben hat, wo man jetzt über den Tod der Queen getrauert oder ihre Beisetzung vorbereitet hat und deshalb die Bögen nicht ausgefüllt hat. Das ist vergossene Milch. Okay. – Jetzt habe ich noch mal Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank an Frau Behring, dass sie die Frage, die ich gestellt hatte und die noch nicht richtig beantwortet war, wiederholt hat. Wir finden es an dieser Stelle sehr schade, aber auch komisch, dass man die Leute nicht motiviert hat, einfach die Fragebögen auszufüllen.

Aber nichtsdestotrotz haben wir noch eine Frage zu den Antikörpern. Das ist ja auch in der Fachinformation ein relativ breites Thema. Können Sie als pharmazeutischer Unternehmer noch etwas dazu sagen, wie sich da die Datenlage darstellt? Könnten da die Antikörper gegen Setmelanotide ein Problem werden? Das wäre uns noch wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Ist das wieder Professor Wabitsch, oder kann das ein anderer beantworten?

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Ich kenne die Daten dazu nicht, weil sie in dem Board nicht ausgetauscht wurden. Da müsste tatsächlich vom pharmazeutischen Unternehmer berichtet werden.

Ich denke, Sie alle in der Runde wissen aber, dass bei subkutanen Applikationen von derartigen Molekülen der Körper immer Antikörper bildet. In der Regel erreicht man zwischen 4 und 8 Wochen ein Maximum an ADA, also Antidrug Antibodies. Das ist das, was wir von anderen Medikamenten kennen: Wachstumshormon, Insulin, andere bekannte Treatments. In der Regel ist es eine reine Messung von Antikörpern, ohne dass sie neutralisierende Wirkung hätten. Aber hierzu, was Setmelanotide und die Messwerte dazu anbelangt, müsste jetzt von der Firma Rhythm berichtet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das übernehmen? – Bitte, Herr Caesar.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich kann der Fachinformation selbst zu den Antikörpern keine besonderen Hinweise entnehmen. Diese Frage muss ich in der Tat mitnehmen und nachschauen, was der Stand der Erkenntnisse zu diesem Thema ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, haben Sie da etwas ganz Spezielles, oder sollen wir es zurückstellen?

**Frau Teupen:** Das können Sie gerne noch mal liefern. Da geht es darum: 68 Prozent haben einen Antikörpertest, der Bestätigungstest ist unschlüssig. Ich wollte aber fragen, ob das für die Behandlung relevant ist. Wenn Sie etwas nachliefern könnten, wäre es vielleicht gut. Ich kann nicht einschätzen, wie wichtig das ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich die Frau Hager.

**Frau Hager:** Drei Fragen habe ich noch. Erste Frage: Beim Vergleich der Studien 012 und 015, also der beiden Zulassungsbegründenden Studien, fällt auf, dass in der Studie 012 keine Person ein schweres UE berichtet oder für keine Person ein UE berichtet wurde, wohingegen in der Studie 015 gut die Hälfte der Personen ein schweres UE erlitten. Uns würde interessieren, wie Sie sich diese Auffälligkeit erklären. – Ich würde die Fragen getrennt stellen, weil sie nichts miteinander zu tun haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wer macht das?

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich könnte mir nur vorstellen, dass dieser Unterschied in der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse möglicherweise mit den unterschiedlich betroffenen Genen und damit einhergehend mit unterschiedlichen Mutationen auf diesen entsprechenden Genen in Verbindung steht. Eine andere Erklärung habe ich für diese spezielle Frage nicht. Ob sie dann zutrifft, kann ich nicht mit Sicherheit sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager.

**Frau Hager:** Ich habe ja gedacht, dass Professor Wabitsch vielleicht auch etwas sagt. An Ihrer Gesichtsmimik sah man, dass Sie auch darüber nachdachten.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Ja, ich habe versucht, eine Antwort auf Ihre Frage zu formulieren. Aber bei der geringen Zahl an Patienten weiß ich nicht, ob das wirklich ein echter Befund ist. Es ist vorhanden, da gebe ich Ihnen recht. Ich würde das nicht so sehen wie Herr Caesar, weil ich denke, das Hormon oder das Setmelanotid wirkt an seinem Rezeptor, und diese Wirkung ist die gleiche, egal ob ich einen POMC-Defekt oder einen Leptinrezeptordefekt

habe, und ich würde auch dieselbe unerwünschte Wirkung erwarten. Ich habe keine Erklärung für diesen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager.

**Frau Hager:** Ich habe noch eine andere Frage zum Sicherheitsprofil von Setmelanotide. Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der Erfahrung, die man mit anderen zentral wirksamen Adipositas-Medikamenten hat, Vorsicht geboten ist. Welche Erfahrung haben Sie mit anderen zentral wirksamen Adipositas-Medikamenten – das geht jetzt sicherlich an Herrn Professor Wabitsch –, und wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil von Setmelanotid ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wabitsch.

**Herr Prof. Dr. Wabitsch (Rhythm):** Die Vorläuferpräparate, also andere Liganden für den MC4-Rezeptor-Pathway, hatten immer als Hauptnebenwirkung eine deutliche Blutdruckerhöhung und eine Veränderung der kardiovaskulären Funktion; deswegen wurden die Studien relativ schnell nach der Phase-II-Studie beendet.

Hier bei Setmelanotide haben wir keine wesentliche Blutdrucksteigerung, keine Veränderung im Bereich des sympathischen Nervensystems, und all die Nebenwirkungen, die man von den Vorläufermolekülen hier kennt – ich denke an andere, unspezifischer wirkende Adipositas-Medikamente der Vergangenheit, die alle nicht mehr auf dem Markt sind und aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden –, sind jetzt hier im Sicherheitsprofil überprüft worden. Bisher sind derartige Veränderungen nicht gefunden, nicht gesehen worden.

Das ist letztendlich ein Zufall, das ist ein Ausprobieren. Die Besonderheit ist hier sicherlich, dass auch das Setmelanotide eben nur am MC4-Rezeptor wirksam wird und nicht wie andere systemisch im Gehirn wirkt, so Dopamin, Reuptake-Hemmer oder dergleichen, die so sehr viele Pathways beeinflussen, die früheren Adipositas-Medikamente, die es heute alle nicht mehr gibt. Da sehe ich durchaus einen Unterschied: Wir haben hier eine sehr klar definierte Wirkung über einen Rezeptor, und dieses Molekül scheint die Nebenwirkungen nicht in Erscheinung treten zu lassen.

Das Sicherheitsprofil ist also, was die bei mir gemachten Erfahrungen über jetzt vier Jahre anbelangt, insoweit gut. Im Vordergrund steht diese Hautveränderung, also diese Pigmentveränderung der Haut, die je nach Hauttyp mal nur ganz sanft ausgeprägt ist, mal ganz stark. Und auch hier hätte ich jetzt keine Sorge, dass das eine Malignität hervorrufen würde – dafür gibt es keine Rationale –; aber das ist für die Betroffenen mitunter die wesentliche Nebenwirkung. Wir haben einen Patienten, der jetzt im Winter, im Dezember wieder kommt und aussieht, als wenn er von der Südsee kommt, so dunkel ist er; aber das macht ihm nichts aus. Aber diese Hautkoloritveränderung sehe ich für die Betroffenen im Vordergrund stehen. – Aber jetzt bin ich schon vom Thema abgekommen; entschuldigen Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager.

**Frau Hager:** Eine letzte kurze Frage zur Methodik habe ich noch an den pU. Mit Ihren Auswertungen haben Sie jeweils das 90-Prozent-Konfidenzintervall vorgelegt. Das ist eher ungewöhnlich; gebräuchlich ist das 95-Prozent-Konfidenzintervall. Uns würde interessieren, was die Rationale hierfür ist, und uns würde auch interessieren, zu welchem Zeitpunkt in der Studienplanung oder der Studiendurchführung dieses Vorgehen festgelegt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich nehme an, Herr Caesar, Sie sind das wieder.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Ich kann Ihnen nicht sagen, zu welchem Zeitpunkt entschieden wurde – in der Studienplanung oder in der Vorbereitung der Analyse –, das 90-Prozent-Konfidenzintervall zu wählen. Ich weiß, dass das mit den Zulassungsbehörden, mit der FDA, diskutiert wurde. Die FDA hat das auch entsprechend angemerkt. In der Nutzenbewertung und in der Ergebnisdarstellung haben sie wieder diese 70-Prozent-Regel angewandt und nur die Analysen in der Nutzenbewertung berücksichtigt, wo praktisch die 70 Prozent der präsenten

Ergebnisse vorliegen. Ich kann Ihnen aus den Unterlagen jedoch nicht exakt sagen, zu welchem Zeitpunkt das festgelegt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager.

**Frau Hager:** Könnten Sie das möglicherweise nachreichen? Für uns wäre schon interessant, ob das 90-Prozent-Konfidenzintervall präspezifiziert war.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Das werde ich machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Danke schön. – Dann FB Med.

**Herr Kulig:** Ich habe noch eine kurze Frage zu dem Hunger-Fragebogen, den wir vorhin schon besprochen haben. Sie haben in Ihrer Auswertung eine Responderanalyse gemacht, die nicht so ganz dem Vorgehen entspricht, wie wir dies beim G-BA durchführen. Sie haben 25 Prozent vom Ausgangs-, also vom Baseline-Wert gewählt. Wir haben auch eben hier in der Anhörung davon gesprochen, dass es kein wirklicher Placebo-/Setmelanotide-Vergleich ist. Trotzdem die Frage, weil jetzt in Modul und Dossier nichts angegeben war: Was war die Rationale für diese 25-Prozent-Schwelle bei der Beantwortung des Fragebogens?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Caesar.

**Herr Dr. Caesar (Rhythm):** Letztendlich – ich beziehe mich jetzt auf das, womit wir in der Diskussion begonnen haben, auch auf die Aussagen von Herrn Wabitsch – stehen wir, was die Untersuchung von Hunger als Endpunkt angeht, praktisch in dieser Patientenpopulation in einer sehr neuen Situation. Das ist praktisch Neuland. Diese 25 Prozent als Cut-off war in Absprache mit Zulassungsbehörden und mit medizinischen Experten in den USA als der entsprechende Cut-off gewählt worden. Es gibt in der Literatur für diese Patienten absolut nichts, worauf wir uns beziehen können, sodass sich praktisch diese 25 Prozent aus Abschätzungen – was ist plausibel, was ist machbar? – mit Wissenschaftlern und mit Zulassungsbehörden ergeben. Ich könnte mir vorstellen, dass man das in Zukunft eventuell verfeinern würde. Aber da sind wir im Moment noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage beantwortet, Herr Kulig?

**Herr Kulig:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr und gebe dem pU noch einmal kurz die Möglichkeit, sofern gewünscht, die letzte Stunde zusammenzufassen. – Machen Sie das wieder, Herr Schmeil?

**Herr Schmeil (Rhythm):** Das kann ich gerne machen. Diesmal ist es auch der richtige Name.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, ich merke das. Wenn ich das einmal gesehen habe, habe ich das gelernt. Das ist überhaupt kein Problem. Jetzt stehen Sie aber. Könnten Sie freundlicherweise Platz nehmen und uns durch Ihr Schlusswort erfreuen?

**Herr Schmeil (Rhythm):** Ich möchte nochmals herzlich Dankeschön sagen für die interessante Unterhaltung und für die konstruktive Diskussion, die wir hatten.

Wir möchten noch einmal zum Ausdruck bringen, dass diese POMC/LEPR-Mangel-Adipositas eine sehr seltene und genetisch bedingte Erkrankung aufgrund des erwähnten Melanocortin-Rezeptor-Stoffwechsels im Hypothalamus ist, verbunden mit Hypophagie und Adipositas als wesentlichen Krankheitsausprägungen, die nicht zu verwechseln sind mit der Volkskrankheit Adipositas, die in die Kategorie Lifestyle eingestuft wurde oder ist.

Außerdem ist meines Erachtens durch die Diskussion klar geworden, dass es sich hier beim POMC- und Leptinrezeptormangel und der damit assoziierten Adipositas um eine schwerwiegende und dauerhafte Erkrankung handelt, die bereits bei Neugeborenen auftritt, was dazu führen kann, dass selbst Kinder im Alter von einem Jahr schon einen sehr hohen Body-Mass-Index von 25, teilweise sogar 40 haben können, also oberhalb der 99. Perzentile liegen.

Durch die eingereichten Daten wird klar, dass es sich bei Setmelanotide nach unserer Auffassung um einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt handelt, der erstmals eine kausale Behandlung der Patienten mit dieser POMC/LEPR-Mangel-Adipositas erlaubt, und dass Langzeitdaten mit Setmelanotide über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren bestätigen, dass bei denjenigen Patienten, die auf solch eine Behandlung ansprechen, der Behandlungseffekt in punkto Wirksamkeit und Sicherheit langfristig erhalten bleibt.

Die von Rhythm vorgelegte Evidenz – das ist ja diskutiert worden – aus den Zulassungsstudien und der Nachbeobachtungsstudie entspricht nach unserer Auffassung der besten verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Tatsache, dass die Hälfte der Patienten Kinder und Jugendliche waren, weswegen nach unserer Auffassung eine höhere Evidenzstufe hier nicht erreichbar war. Schlussendlich sind wir der Auffassung, dass das gewählte Studiendesign und die vorgelegten Ergebnisse einen evidenzbasierten und höheren Zusatznutzen durchaus unterstützen. – Damit danken wir Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einschätzung Ihrerseits, herzlichen Dank an diejenigen, die Fragen gestellt haben, und noch mehr Dank an diejenigen, die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, natürlich diskutieren.

Ich schliesse diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr