



Mündliche Anhörung

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

hier: Setmelanotid (D-941)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. September 2023
von 14:00 Uhr bis 15:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Caesar

Herr Schmeil

Herr Dr. Touchot

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Essen:**

Herr Dr. Cetiner

Angemeldete Teilnehmende des **Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie:**

Frau Prof. Dr. Grütters-Kieslich

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

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Hartmann

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

Frau Dr. Bocuk

Frau Wagenschieber

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, wir kommen zum zweiten Teil der Anhörung des heutigen Tages. Wir sprechen jetzt über Setmelanotid zur Anwendung bei BBS ab 6 Jahren, eine Orphan-Bewertung. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals, als weitere pharmazeutische Unternehmen Novo Nordisk und Lilly, Herr Dr. Cetiner von der Kinderklinik 2 der Uniklinik Essen hat eine Stellungnahme abgegeben, ebenso Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich vom Charité Campus Virchow, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Rhythm Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Professor Dr. Schönermark, Herr Dr. Caesar, Herr Schmeil und Herr Dr. Touchot, für die Uniklinik Essen Herr Dr. Cetiner, für den Charité Campus Virchow Klinikum, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Hartmann – Fragezeichen –, für Lilly Deutschland Frau Dr. Bocuk und Frau Wagenschieber und 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, einzuführen. Danach treten wir in unsere beliebte Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke Ihnen für die Gelegenheit, dass ich Ihnen kurz zum Einsatz von Setmelanotid bei Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom berichten kann. Ich werde mich dabei auf vier Punkte konzentrieren: zum Wirkprinzip Stellung nehmen, zur Erkrankung, auf die Bedeutung der Behandlungseffekte von Imcivree Setmelanotid für die Patienten gemäß unserer pivotalen Studie und auf Langzeitdaten eingehen.

Erlauben Sie mir bitte eingehend die Bemerkung, dass wir den Beschluss des G-BA ausdrücklich begrüßen, Setmelanotid auch in diesem Einsatzgebiet auf die Ausnahmeliste des Ausschusses der Erstattung der sogenannten Lifestyle-Medikamente zu setzen. Ich beginne mit einer Vorstellung der von Ihnen oder bzw. auch von uns eingeladenen Personen. Da wäre einmal Herr Prof. Dr. Matthias Schönermark von der SKC-Beratungsgesellschaft. Er ist Arzt und Gesundheitsökonom aus Hannover. Dann haben wir Herrn Dr. Nicolas Touchot, International Market Actors Lead bei Rhythm Pharmaceuticals, Herrn Dr. Manfred Caesar von STAATZ BDMS, der Rhythm in der Herstellung unterstützt und der zu Fragen des Dossiers sowie zu den Studien entsprechend unserer Produktentwicklung Stellung nimmt. Mein Name ist Hans Schmeil, ich bin der Geschäftsführer bei Rhythm Pharmaceuticals Germany GmbH.

Das Bardet-Biedl-Syndrom ist eine syndromale Erkrankung, die durch einen Defekt in einem der mittlerweile 27 beschriebenen Bardet-Biedl-Gene ausgelöst werden kann und von dem nur sehr wenige Patienten in Deutschland betroffen sind. Fallen bei dieser rezessiv vererbten Erkrankung beide Allele des Gens aus, kommt es in der Folge zu einer Reihe medizinischer Auffälligkeiten. Häufig kommen Patienten mit sechs Fingern oder sechs Zähnen zur Welt, und etliche von ihnen weisen auch eine mentale Retardierung sowie einen Hypogonitismus auf. Dazu kommt bereits in der kindlichen Entwicklung in der Regel eine progrediente Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit und die Notwendigkeit einer Nierentransplantation.

Gemäß Literatur, aber auch übereinstimmender Berichte der betroffenen Patienten leiden diese jedoch am stärksten unter dem permanenten, nicht stillbaren und starken Hungergefühl, was dazu führt, dass ein Großteil dieser Patienten bereits in der Kindheit schwer übergewichtig ist, was sich in der weiteren Folge zunehmend verschlimmert. Man muss sich das so vorstellen, dass diese Patienten bereits im Alter von zwei Jahren nicht selten 20 Kilogramm wiegen, das entspricht dem Gewicht eines Sechsjährigen, und durch einen extremen Bodymassindex von 40 und mehr auffallen können. Hyperphagie ist nicht nur eine der wesentlichen Beeinträchtigungen des Lebens dieser Patienten, die den ganzen Tag an nichts anderes als an die nächste Nahrungsaufnahme denken können und deren Nahrungssuchverhalten mitunter ungewöhnliche Formen annimmt. Sie sind oft sozial isoliert, können kaum einer geregelten Ausbildung nachgehen und sind in der Regel 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 herum und erleiden weitere Komorbiditäten.

Kürzlich wurde beispielsweise beschrieben, dass ein großer Teil dieser Patienten eine ausgeprägte Leberverfettung aufweist. Nachdem sich die Diagnosestellung mitunter um viele Jahre verzögert, durchlaufen diese Patienten in der Regel eine lange Historie unterschiedlicher Behandlungen und Unterstützung, ohne dass es eine nennenswerte Kontrolle der Erkrankung zu verzeichnen gibt. Hierzu gehören auch die bei Adipositas üblichen angewandten Strategien zur Gewichtsreduktion, Änderung des Essverhaltens, Diäten, körperliche Aktivität. Diese scheitern bei fast allen dieser Patienten, da sie nicht an der Ursache des Problems ansetzen.

Mit Setmelanotid, zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls durch Funktionsverlust mutationsbedingten CSP1- und Leptinrezeptormangel sowie beim Bardet-Biedl-Syndrom liegt nun erstmals eine kausale Behandlung dieser seltenen, genetisch bedingten Form der Adipositas vor. Hierbei wirkt Setmelanotid als Agonist des Melanocortin-4-Rezeptors und korrigiert den Funktionsverlust des MCTA-Stoffwechselweges, sodass eine Kontrolle von Hunger und Sättigung wieder ermöglicht wird.

In der klinischen Zulassungsstudie RM-493-023 und der laufenden Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 hat sich Setmelanotid als hochwirksam und sicher erwiesen. Es bewirkt eine starke und anhaltende Reduktion des Hungers und des Körpergewichts bzw. des BMI und des BMI-Z-Scores in allen Altersgruppen. Dazu konnte Setmelanotid einen Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Verfügbare Langzeitdaten von Patienten mit erfolgreich beendeter Studie RM-493-023 und Einschuss in die Anschlussstudie RM-493-022 bestätigen die Wirkung von Setmelanotid über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Eine Responderanalyse mit 30 Patienten aus den Phase-II- und -III-Studien, die eine Reduktion des Körpergewichts von mindestens 10 Kilogramm bzw. eine Reduktion des BMI-Z-Scores von mindestens 0,3 erreicht hatten, kam zu dem Ergebnis, dass nach 12 Monaten 23 von 30 Patienten entsprechend 76 Prozent bzw. 19 von 19 Patienten entsprechend 100 Prozent dieses Ziel erreicht hatten, nach 36 Monaten immerhin noch 50 bzw. 71 Prozent.

Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Setmelanotid sind in der Regel transient, mild und klinisch gut beherrschbar. Im Vordergrund stehen eine Hyperpigmentierung der Haut sowie der Haare und lokale Reaktionen in der Einstichstelle. Die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Lebenssituation der Patienten unter Setmelanotid ermöglicht eine zurückgewonnene soziale Teilhabe und die Verbesserung der Lebensqualität im Allgemeinen. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass mit Setmelanotid auch für Bardet-Biedl-Patienten eine Behandlung zur Verfügung steht, die die Adipositas kausal behandelt, einen nachhaltig günstigen Effekt auf das Hungergefühl hat, das Körpergewicht hochsignifikant senkt, sicher und einfach anzuwenden ist und den betroffenen Patienten Lebensqualität zurückgibt und wieder eine Teilhabe am Leben ermöglicht. – Ich danke Ihnen damit für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Grüters-Kieslich und Herrn Dr. Cetiner. Vielleicht können Sie uns einmal eine allgemeine Einschätzung geben, wie bei Ihnen die derzeitigen klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit BBS sind? Wir haben gerade einiges zum Krankheitsverlauf und zum Krankheitsbild gehört. Wie schätzen Sie vorliegend aus klinischer Sicht die Aussagekraft des Endpunktes Hunger ein? Wir hatten hier den Hunger-Score, der als Fragebogen eingesetzt worden ist. Was könnte man da möglicherweise alternativ zugrunde legen? Dazu hätte ich gerne eine allgemeine Einschätzung. Vielleicht fangen wir mit Ihnen an, Frau Professor Grüters-Kieslich.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Die Einschätzung des individuellen Hungergefühls ist schwierig, und wir haben keine validen Messinstrumente, die Anforderungen, die wir sonst an Messinstrumente haben. Es ist aber eindeutig, dass diese Patienten einen unstillbaren Hunger haben. Das ist in dieser Studie herausgekommen, das ist auch bei den anderen Patienten mit Störungen im Leptin-Melanocortin-Pathway so. Diese Patienten fallen am Anfang den Eltern mehr durch das gestörte Appetit-Hunger-Gefühl auf als durch das Körpergewicht. Diese Eltern schildern sehr eindrucksvoll, dass sich die Kinder nicht einmal während eines Kindergeburtstags auf das Spielen konzentrieren können, sondern nur um das Essen oder den Kuchen herumschleichen. Es ist so, dass manche Eltern Vorhängeschlösser für die Kühlschränke kaufen, um sie für ältere Kinder unzugänglich zu machen. Das ist wirklich schwierig mit Fragebögen zu messen.

Bei dem Bardet-Biedl ist es noch schwieriger als bei den anderen Entitäten, für die das Setmelanotid schon zugelassen ist, weil eine relativ große Anzahl von Patienten auch kognitive Einschränkungen hat bzw. sich vielleicht durch das so lange bestehende Suchtverhalten, was das Essen angeht, sich nicht mehr selber einschätzen kann. Das ist wirklich krankhaft. Das hat nichts mit unseren sonstigen Menschen mit Adipositas zu tun, die auch immer essen wollen und Hunger haben. Das lässt sich klinisch komplett unterscheiden. – Aber vielleicht kann Herr Cetiner das noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne, Herr Cetiner.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Vielleicht noch einleitend: Es war möglich, das Medikament etwa ab April, Mai zu verschreiben. Ich beschäftige mich schon sehr lange mit diesem Bardet-Biedl-Syndrom, auch wissenschaftlich, schon sehr viel länger, als es die Firma, glaube ich, gibt. Es ist so, dass ich befürchtet habe, dass sich relativ viele Patienten an mich wenden werden, und ich kenne diese Problematik schon sehr lange. Ich glaube, es gibt zwei wichtige Aspekte. Diese schwere Übergewichtigkeit ist extrem. Das ist nicht nur ein bisschen übergewichtig, und sie fängt auch sehr früh an. Das ist sicherlich ein Riesenproblem, was das Bardet-Biedl-Syndrom, glaube ich, besonders macht.

Was man immer bedenken muss, ist, dass die zusätzlich noch andere Baustellen haben. Die erblinden irgendwann im jugendlichen Alter. Manche haben Nierenprobleme. Das heißt, wissenschaftlich gesehen gelten sie als Modellerkrankung, weil sie so interessant sind, weil so viele verschiedene Organsysteme betroffen sind. Aber für den Patienten selber ist das ein Riesenproblem. Ich habe – weil Sie nach den konkreten Erfahrungen fragen – im Juni angefangen, Patienten mit Setmelanotid zu behandeln. Das sind bis Stand jetzt 19 Patienten, im Oktober folgen weitere vier, fünf. Das liegt aber sicherlich nicht daran, dass es so viele davon gibt, sondern weil sie mich schon seit über zehn Jahren kennen und wir sie überregional schon seit dieser Zeit betreuen. Das ist ein Riesenproblem für diese Patienten, weil es keinen Arzt gibt, noch nicht einmal mich, der alle Aspekte des Bardet-Biedl-Syndroms perfekt betreuen kann, weil sie einfach so viele Problemfelder haben.

Was ich aber sagen kann, sind die ersten Erfahrungen. Ich habe letzte Woche die ersten drei zur Verlaufskontrolle gesehen. So etwas wie „ich verliere Gewicht“ gab es vorher nicht. Diesen Verlauf gab es nicht. Ich kenne eine Patientin, die jetzt erwachsen ist, 25 Jahre alt. Sie hat alles durch inklusive zwei Magenverkleinerungsoperationen und wiegt immer noch

150 Kilogramm, was mir zeigt, dass, sage ich mal, dieser grundlegende Defekt derart zentral liegen und sein muss, dass er praktisch alles andere overruled.

Der Hungeraspekt ist deshalb so schwierig, weil es weder die Patienten noch die Eltern anders kennen. Sie wissen nicht, wie es anders ist. Ich sage manchmal im Vergleich, das muss man sich wie ein Auto auf der Autobahn vorstellen, und das Gaspedal ist voll durchgedrückt. Sie können nicht selber entscheiden, vom Gaspedal zu gehen. Am Ende muss man sagen, es ist ein irrsinniges Leid für diese Patienten, die sich in so einer Art Hilflosigkeit damit ergeben, weil es bisher keine Option gab. Man muss sagen, das ist keine Kleinigkeit. Mit dieser Intervention besteht zumindest in einem Aspekt dieser Erkrankung das erste Mal für diese Patienten Licht am Ende des Tunnels.

Nur als Beispiel, was einem im Alltag begegnet: Ich habe im August zwei Geschwister gesehen, einen Jungen und ein Mädchen, der Junge sechs, das Mädchen fünf Jahre alt, und beide sitzen im Rollstuhl, nicht, weil diese Erkrankung prinzipiell eine neurologische Erkrankung ist, sondern weil sie derart übergewichtig sind, dass sie nicht mehr ans Laufen kommen. Den Jungen durfte ich behandeln, weil er sechs Jahre alt ist, das Mädchen geht noch nicht, weil sie fünf Jahre alt ist. Das ist vielleicht etwas, was zukünftig kommt. Es macht in der Medizin wenig Sinn, zu warten, bis sie sechs sind, um dem Problem zu begegnen, wenn das Problem schon mit einem oder zwei Jahren loslegt. Aber da müssen wir noch auf die entsprechenden Daten warten. Aber das ist schon ein grundlegendes Problem, sodass man zumindest die Option hat, diese Kinder damit zum Laufen zu bekommen. Das ist ein Durchbruch, der ganz toll wäre.

Ich glaube, auch für uns Ärzte wird erst mit der Wirkung klar, unter welchem Druck die gesamten Familien stehen, weil erst dann klar wird, dass sie zum ersten Mal eine Erleichterung erfahren, die sich nicht nur auf das Kind, sondern auf das gesamte System drum herum bezieht. Ich weiß, es gibt diese politischen Einordnungen und diese Einordnungen im Lifestyle-Bereich. Wenn man die Patienten medizinisch kennt, muss man da etwas grinsen, weil das so ziemlich das Gegenteil von Lifestyle ist. Unter Lifestyle verstehe ich etwas, was man sich aussucht, und das ist das Gegenteil von Aussuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Freu Teupen und danach Herrn Hastedt. Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu dem Endpunkt Hunger. Ich meine, es ist sehr individuell, wie Sie gesagt haben, aber das ist beim Schmerz letztendlich auch so. Es ist hochindividuell, wie Schmerz empfunden wird. Ich habe die Kritik an der Stelle nicht ganz verstanden, warum der nicht eingesetzt werden kann. Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die Frage ist, ob bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen der Prader-Willi-Food-Problem-Diary eingesetzt wurde oder ob die auch diesen Hungerfragebogen bekommen haben in Fremdbeurteilung. Das wäre uns wichtig. Dann hätten wir noch eine Frage zu dem Endpunkt der Relevanz des Hüftumfangs, vielleicht an die Experten. Der wurde nicht als per se patientenrelevant gesehen, auch beim Problem der Operationalisierung, wo es nicht so schwierig ist. Wie sehen Sie das in Ihrer Praxis? Ist der auch für etwas ältere Patienten relevant? Vielleicht können Sie etwas dazu sagen. Den Waist-to-Hip-Ratio haben wir nicht, aber vielleicht noch etwas zu dem Endpunkt Hüftumfang. Das wäre uns wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beginnen wir mit dem pU.

Herr Dr. Caeser (Rhythm Pharmaceuticals): Fangen wir mit dem Endpunkt Hunger an. Der Endpunkt Hunger wurde in der klinischen Studie unter Berücksichtigung des Daily-Hunger-Questionnaires durchgängig untersucht. Was die Hungerausprägung angeht, gibt es diese drei Formen, als da wären der morgendliche Hunger, der durchschnittliche Hunger und der stärkste Hunger. Hier wurde – ich will nicht sagen – eine Einschränkung – Aber die Patienten müssen letztendlich, wie wir von den beiden Experten gehört haben, in der Lage sein, diesen Fragebogen entsprechend auszufüllen, sodass die vorgelegten Analysen letztendlich die

Patienten ohne kognitive Einschränkungen berücksichtigen. Was den Endpunkt Hüftumfang angeht: Dieser Endpunkt wurde ebenfalls in der klinischen Studie untersucht. Wir hatten das schon bei POMC und bei LEPR. Wir würden diesen Endpunkt durchaus als relevant für die Patienten einstufen, auch eventuell für das Lebensgefühl der Patienten, aber es kam bei der Beratung mit dem G-BA für BBS heraus, dass Zweifel angemeldet wurden, dass der Hüftumfang tatsächlich ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich komme noch einmal auf den Hunger zurück, Herr Caesar. Frau Teupen hat meiner Erinnerung nach auch gefragt, wie bei denen verfahren wurde, die kognitive Einschränkungen hatten. Sie haben gerade gesagt, diesen Fragebogen konnten nur die ohne kognitive Einschränkungen ausfüllen. Ist das korrekt?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Das ist korrekt. Damit verlassen wir aber, wie wir es gesehen haben, auch auf Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA den Bereich des Endpunktes Hunger. Für Patienten mit kognitiven Einschränkungen wurde der Prader-Willi-Fragebogen angewandt. Das ist ein Fragebogen, der jedoch nicht explizit Hunger untersucht, sondern ich würde eher sagen, er geht in Richtung Hyperphagie. Die Ergebnisse sind in den Studienunterlagen verfügbar, aber wir haben den jetzt nicht extra ausgewertet oder extra analysiert, weil er nicht exakt der Endpunkt Hunger war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann jetzt zum Umfang nochmal die Kliniker.

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ja, also patientenrelevant: Wenn man diese Patienten kennt, die sind dermaßen übergewichtig. Das hat für die Patienten keine Relevanz. Ob es interessant ist, das im Hinblick auf Komorbiditäten und, und, und auszuwerten, das mag alles sein. Aber patientenrelevant, wenn Sie die Patienten sehen, ist der Hüftumfang in keiner Weise.

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

Frau Teupen: Ja. Ich wundere mich gerade ein bisschen, aber ich glaube, wenn Sie das so sehen, dass es für Sie keine Relevanz hat – Das ist genauso wie der BMI. Aber wenn das für Sie nicht relevant ist, dann okay.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Der BMI ist der beste Parameter schlechthin, der objektivste, den es überhaupt gibt, und ich meine, es ist einfach so: Bei diesen Patienten denken Sie nicht über die Hüftmessung nach. Egal, wo sie messen, es wird zu dick sein. Ich weiß nicht, woher das eigentlich kommt, aus welchem Bereich, aber bei diesen Patienten macht das einfach keinen Sinn. Das wäre eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme ohne Relevanz für irgendeinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, dann Frau Bickel. Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Tag! Vielleicht zunächst eine Frage an die Kliniker. Wir haben eine Frage zu den Studienergebnissen zur Änderung des Körpergewichts. In Tabelle 17 in der Nutzenbewertung ist ersichtlich, dass sich das mediane Körpergewicht im Interventionsarm und auch verglichen mit dem Kontrollarm zu Woche 14 letztlich nur um zwei Kilogramm ändert. Wie ist das aus klinischer Sicht zu bewerten? Und vielleicht auch einmal direkt und provokativ gefragt: Was nützen zwei Kilogramm Gewichtsreduktion den Betroffenen mit einem medianen Ausgangsgewicht von 120 Kilogramm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): In der Kinderheilkunde hilft Ihnen schon mal ein Kilogramm noch weniger. In der Kinderheilkunde nehmen Sie per Definition, sogar wenn Sie gesund sind, immer Gewicht zu. Das heißt, bei der Pädiatrie können Sie sich eigentlich nur an dem BMI Standard-Deviation-Score, also an der Normalwerteabweichung, orientieren. Wenn Sie das Medikament einem 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-Jährigen geben, der muss noch nicht

mal an Gewicht abnehmen. Es reicht schon, wenn er nur wächst. Dann haben Sie schon einen Erfolg, insbesondere einen Erfolg, wenn Sie das im Verlauf zu dem natürlichen Verlauf bei dieser Erkrankung sehen.

Worüber man diskutieren kann: Wie Herr Schmeil initial ausgeführt hat, ist diese Erkrankung hochkomplex. Normalerweise haben Sie ein Gen, eine Erkrankung. Hier haben Sie 27 Gene und eine Erkrankung. Das heißt, es ist kompliziert, ob das bei einem Gen besonders gut funktioniert, bei einem anderen weniger. Ob das vielleicht nur ein reines Dosisprinzip ist, lässt sich bei einer so seltenen Erkrankung für keine Menschheit einfach so beantworten. Das wird man in der Anwendung sehen. Aber das Kollektiv als Gesamtes profitiert sehr davon. Wenn ich unsere Patienten sehe, die ich, sage ich mal – – Man muss relativ vorsichtig sein. Wir haben immer gesagt, wenn er das jetzt bekommt, erwartet nicht, dass er am nächsten Morgen aufwacht und zehn Kilogramm weniger wiegt, sondern wir haben gesagt, erwartet erst einmal nicht so viel. Wir schauen einmal, damit man vor allem die Compliance erhält.

Ich muss sagen, ich bin relativ erschrocken, aber vielleicht positiv erschrocken – wir geben es erst seit Juni –, wie viel Rückmeldungen an Gewichtsverlust schon kommen. Bei den ersten Patienten, die ich letzte Woche gesehen habe, die im Schnitt einen BMI-SDS-Verlust von um 0,5 Punkte haben, also von etwa Bereichen von über 2 auf 1,5, das ist für diesen kurzen Zeitraum schon beeindruckend. Vor allem muss man sagen, das gab es noch nicht. Deshalb muss man, glaube ich, aufpassen, wenn dieser Patient 120 Kilo wiegt und er wiegt nach einem Jahr 110 Kilo, was ungefähr die Pi-mal-Daumen-Studiendaten waren, 8, 9, 10 Prozent, dann ist das ein Erfolg, den sie vorher noch nie hatten. Das gab es nicht, einmal platt formuliert: sogar mit Magenverkleinerungs-OPs. Man muss bedenken, die ziehen sowieso schon in diversen Aspekten die Spur der Verwüstung durch das Gesundheitssystem. Letztendlich wird man aber trotzdem abwarten müssen. Weil es eine seltene Erkrankung ist, kann das Wissen darüber nur so viel sein, wie es zum Stand jetzt vorliegt. Trotzdem wäre ich sehr vorsichtig zu sagen, ach, die nehmen ja nur ein Kilo oder so ab. Zumindest bei dem, was wir jetzt in der realen Welt beobachten, Stand jetzt, sehe ich das bisher deutlich erfolgreicher.

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

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ich würde das gerne ergänzen. Im Gegensatz zur Behandlung von Patienten mit Proopiomelanocortin-Mangel oder Leptinrezeptormangel ist es hier schwieriger, weil es nicht so klassisch Hormonersatztherapie ist. Man gibt einen MC4-Rezeptor-Analog, weil es hier so ist, dass es zwar auch eine Leptinresistenz auf Rezeptor-Ebene ist, aber wie viel vom Leptinrezeptor letztendlich durch die Zilienmotilitäts- oder Zilienintegritätsstörung, muss man sagen, betroffen ist, das wissen wir nicht, weil es 27 verschiedene Gene sind.

Für BBS 1, glaube ich, kann man das ziemlich genau sagen, das sind die allermeisten Patienten. Da ist es in vitro nachgewiesen, dass es zu einer schweren Leptinrezeptorstörung kommt, und bei denen ist nichts anderes als bei den POMC- oder LEPR-Patienten zu erwarten.

Noch mal zu der Dynamik: Bei Kindern ist es der BMI-Z-Score und nicht die Kilogramm. Das ergibt sich aus der Entwicklungsphase, aber auch bei den älteren Patienten, die POMC-Patienten, die wir als Erste auf dieser Welt behandelt haben, ist es so. Es ist nicht linear, dass sie abnehmen, sondern es ist einmal mehr und dann auch mal weniger. Das können Sie auch nur dann verstehen, wenn Sie wissen, wie schwer die Essstörung dieser Patienten ist. Als wir unsere Patientin als erste auf dieser großen, weiten Welt im Rahmen eines IIT, Investigator Initiated Trial, behandelt haben, war diese Patientin völlig durcheinander, weil sie es noch nie erlebt hatte, dass sie keinen Hunger hat. Sie hat dann manchmal gegessen, weil sie dachte, sie macht irgendetwas falsch, wenn sie nichts mehr isst. Wir reden hier wirklich über ein Krankheitsbild und nicht über das, was wir sonst im Rahmen der Adipositas sehen. So ist es auch mit dem Gewichtsverhalten. Es ist nicht streng linear und hängt immer davon ab, wie viel die Patienten essen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Grüters-Kieslich. – Herr Hastedt, Sie hatten noch das Fragerecht. Ist die Frage beantwortet oder eine Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Ja, zum Teil. Vielleicht würde ich noch eine Anmerkung machen. Sie hatten sehr auf die Gewichtsteigerung, gerade bei Kindern, aufgrund des Entwicklungsstadiums hingewiesen. In den vergleichenden Studiendaten zu Woche 14 war es immerhin so, dass wir im Kontrollarm unter Placebo keine Gewichtsteigerung im Median gesehen haben. Vielleicht noch eine weitere Frage als Aufhänger, den Sie geliefert haben: Sie haben davon gesprochen, dass es ein großer Erfolg sei, wenn bei einem Ausgangsgewicht von 120 Kilogramm nach einem Jahr nur noch 110 Kilogramm auf der Waage stehen. Dafür haben wir leider keine vergleichenden Daten vorliegen. Deshalb die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die EMA hatte eine vergleichende Studiendauer von 52 Wochen explizit empfohlen, und Sie haben sich entschieden, nur 14 Wochen vergleichend zu erheben. Können Sie das bitte begründen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmeil, Sie haben sich ohnehin gemeldet.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Nein. Das trifft sich ganz gut. Ich hätte gern an Herrn Caesar verwiesen und bin dankbar dafür, dass die Frage noch einmal nachgeschärft wurde. Deshalb Herr Caesar bitte zu den Fragen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es ist richtig, dass die EMA empfohlen hatte, eine 52-wöchige placebokontrollierte Studie zu machen. Aber Ihnen ist sicher in den Unterlagen aufgefallen, dass eine der doch häufig auftretenden Nebenwirkungen eine Hyperpigmentierung der Patienten ist, sodass wir bei dem Design befürchtet hätten, dass relativ viele Dropout-Patienten auftreten, sodass wir uns am Ende praktisch für diesen dualen Ansatz entschieden haben, den schnellen Wirkeintritt und überhaupt, dass das Produkt gegenüber Standard of Care, sage ich mal, wirkt, mit der placebokontrollierten 14-wöchigen Studiendauer zu untersuchen, um alle Patienten auf die zugelassene Dosis von Setmelanotid einzustellen und dann die primäre einarmige Untersuchung für 52 Wochen durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Hastedt: Ja, das nehmen wir zur Kenntnis. Ganz klar ist mir nicht, wenn Sie sagen, dass es eigentlich keine therapeutische Alternative gibt und das Ansprechen so gut ist. Aber wenn die Krankheitslast durch das Gewicht so groß ist, ist mir trotzdem nicht ganz klar, warum man hier so übermäßig viele Dropouts erwarten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sehe ich genauso.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Ganz kurz, interessanterweise, Sie wollen vielleicht in so einer Sitzung auch einmal was zum Lachen haben. Nachdem wir die ersten Patienten im Verlauf gesehen haben, haben wir intern gedacht, für viele Medikamente wäre so eine Hyperpigmentierung eigentlich ganz praktisch, weil das eine Art Compliance-Merkmal wäre, ob die Medikation eingenommen wird oder nicht, weil das so eindrücklich, sage ich einmal, in dem Sinne wäre. Wenn das für Immunsuppressiva bei Transplantierten wäre, könnten Sie entscheiden, ob das geht oder nicht, sodass ich mir schon vorstelle, dass das schwierig wird, glaube ich. Aus meiner Erfahrung – ich war nicht an dem Studiendesign beteiligt –, hebt das irgendwann sogar den Doppel-Blind-Effekt auf. Dann dürfen Sie die Patienten nicht mehr sehen, wie die aussehen. Das ist sicherlich ein berechtigter Gedanke dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Hastedt, okay?

Herr Dr. Hastedt: Ja, das nehme ich so zur Kenntnis. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel, Frau Teupen und Herr Mejda von der FB Med. Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe die Frage an die Kliniker, inwieweit im natürlichen Verlauf eine Gewichtsabnahme bei dieser Erkrankung zu erwarten ist. Wenn man nichts tut, also ohne Setmelanotid, ist es dann zu erwarten, dass es im natürlichen Verlauf zu einer Gewichtsabnahme oder bzw. keiner Gewichtszunahme kommt? Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die Daten auch für 52 Wochen nachgereicht. Ich weiß nicht, ob ich das übersehen habe, aber gibt es da Daten für den BMI nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline? Und wenn ja, wäre es gut, wenn wir die hätten.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals): Für welchen Endpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): BMI.

Frau Bickel: Für den BMI. Das verstehe ich schon, das sind dann die einarmigen Daten, aber trotzdem wäre es gut, wenn wir die im Vergleich zu Baseline hätten. – Dann höre ich erst einmal auf und habe nachher noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also zunächst an die Kliniker: Kann es passieren, wenn ich nichts tue oder die derzeitige Therapie, die keine ist, ohne den jetzt zu bewertenden Wirkstoff, dass es zu einem Stopp der Gewichtszunahme oder gar zu einer Gewichtsreduktion kommt?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Das kann ich relativ kurz und knapp beantworten. Wenn Sie die nicht an die Wand fesseln und denen nichts zu essen geben, dann passiert das nicht. Dann sind die in einem Bereich festgetackert, in dem es keinen Sinn mehr macht, das als Perzentile einzugeben, sondern Sie müssen das schon als Z-Score angeben, weil das so weit oberhalb der 99. Perzentile ist, weil Sie es sonst nicht richtig darstellen. Wenn es eine Einschränkung gibt, dann vielleicht die, dass manche dieser Patienten eine schwere Nierenbeteiligung haben, so um die 10, 20 Prozent, wenn sie dann an die Dialyse kommen. Auch diese Fälle gibt es. Dann kommt es sozusagen zum Kampf zwischen Appetitmangel unter Niereninsuffizienz und krankheitsspezifischem Übergewicht. Dann kann es sein, dass sie von ihrem BMI-Z-Score etwas heruntergehen, aber immer noch übergewichtig sind. Dass einer, sage ich einmal, in den Normalbereich kommt, habe ich nie erlebt, habe ich auch nie gehört und ist auch in sich nicht logisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Grüters genauso?

Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich (Charité Campus Virchow Klinikum): Ja, es ist irgendwo anekdotisch, so wurde das einmal kasuistisch beschrieben, aber ohne Erklärung. Es ist, wie Herr Cetiner sagt, von alleine passiert es nicht. Diese Erfahrung hat nie jemand gemacht. Auch wenn bei Patienten eine bariatrische Chirurgie gemacht wird, haben die einen Rebound, weil das Essverhalten weiterhin gestört ist. Es gibt einen Patienten, nicht mit Bardet-Biedl-Syndrom, aber mit Leptinrezeptordefekt, der ein Jahr in der Pariser Kinderklinik eingesperrt war und 800 Kalorien pro Tag bekommen hat. Der hat abgenommen. Aber als er dann wieder freigelassen wurde, so würde ich das einmal bezeichnen, hat er sehr rasch exzessiv an Gewicht zugenommen, und dieser junge Mann hat in den Neunzigerjahren Selbstmord begangen. Es ist so schwierig. Wie soll man das erklären? Es ist eine extreme Situation, in der sich die Patienten befinden.

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Wenn man das noch wissenschaftlich sagen möchte, was interessant ist, es scheint praktisch der Bereich zu sein, der der entscheidendste überhaupt für Energieaufnahme und Energieabgabe ist, sodass er alle anderen Bereiche im Körper overruled, sogar die Magenfüllung und alle anderen. Das ist evolutionär gesehen schon beeindruckend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zum zweiten Teil der Frage an den pU, Daten zum BMI 52 Wochen. Herr Schönermark, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Rhythm Pharmaceuticals): Ich wollte mich jetzt nicht zu den BMI-Daten äußern, das kann vielleicht Herr Caesar noch machen. Ich wollte aber jenseits aller

Anekdoten erwähnen, dass in diesem Jahr vom Guy's Hospital eine Studie an 242 Bardet-Biedl-Patienten im *Orphanet Journal* veröffentlicht wurde, und es ist die Hyperphagie. Wir dürfen nicht zu sehr auf Körpergewicht und Bodymaßindex fokussieren. Das sind gute Parameter, weil man sie objektivieren und messen kann. Aber in dieser Studie hat man die Folgen, die Kollateralschäden sozusagen dieser Hyperphagie untersucht. Über 80 Prozent, knapp 90 Prozent der Patienten beispielsweise suchen nachts, sind also nachtaktiv, weil sie an den Kühlschrank gehen und nach Essen suchen. Das hat erhebliche Auswirkungen auf den Schlaf, in der Schule, auf die Konzentrationsfähigkeit. 82 Prozent dieser Patienten verpassen wegen der Hyperphagie mehr als einen Tag in der Woche in der Schule. Das sind Kollateraleffekte, die an der Hyperphagie liegen. Ebenso sind das Körpergewicht und die Adipositas eine Folge der Hyperphagie. Deshalb ist die Fokussierung vielleicht als weitere Antwort auf Herrn Hastedt, zu sagen, na ja, was machen schon zwei Kilo in den 14 Wochen. Das ist vielleicht etwas zu eng gedacht. Das wollte ich an der Stelle nur ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei ich ausdrücklich sage, dass Herr Hastedt zum Ausdruck gebracht hat, dass das bewusst provokant formuliert ist. – Jetzt aber zu den längeren BMI-Daten. Haben Sie die? Sind sie in den nachgereichten Unterlagen enthalten, weil das bei mir in den Unterlagen auch als Mangel beschrieben wird. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Die zusätzlich übermittelten Daten waren ein Beitrag zu der Diskussion zu den Rücklaufquoten und zur multiplen Imputation. Sie waren nicht als ein Beitrag gedacht, um zusätzliche Evidenz vorzulegen; denn die Evidenz, die wir nach einer Behandlung von 52 Wochen vorgelegt haben, ist nach unserer Auffassung voll aussagefähig gewesen. Allerdings haben wir uns in der Antwort auf den primären Endpunkt, die drei wesentlichen sekundären Endpunkte und die beiden zusätzlichen sekundären Endpunkte konzentriert, also Endpunkte, die im Zusammenhang mit der multiplen Imputation von Relevanz waren.

Aber jetzt beantworte ich die Frage: Ja, diese Daten haben wir auch zum Datenschnitt 52 Wochen, und die können wir Ihnen gern zusätzlich zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Genau, weil eben immer der Z-Score erwähnt wurde. Wahrscheinlich muss man dann auch diesen BMI-Z liefern.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Wir stellen Ihnen den gern zur Verfügung. In dem Fall bekommen Sie dann die Daten zu dem Thema BMI und den BMI-Z-Score.

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Bis Freitag dann, bitte. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Eine kurze Frage: Wir haben auch keine Daten zur Lebensqualität, die verwertbar sind. Das ist sehr schade. Ich habe noch eine Frage. Uns ist die Protokolländerung von 2018 aufgefallen. Hier geht es um die GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Da schreiben Sie, dass die Fallzahl auf höchstens vier Personen mit BBS im Alter von unter zwölf Jahren eingeschränkt wurde. Wie war das über zwölf Jahre?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Würden Sie die Frage bitte noch einmal wiederholen?

Frau Teupen: Es gab die Protokolländerung. Das ist Nutzenbewertung Seite 12 vom 4. Februar 2019, dass zur Behandlung des Diabetes Mellitus GLP-1-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt werden durften – begrenzt für Kinder unter 12 Jahren. Wir wollten wissen, wie das für Patienten über 12 Jahre ist.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): In der BBL-Studie.

Frau Teupen: Ja.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): In der BBL-Studie bestand die Möglichkeit als Begleitmedikation, dass die Patienten mit GLP-1-Analoga behandelt werden können. Dafür gab es aber eine ganze Reihe an sehr engen Kriterien. Das sollte zum Beispiel keine Verordnung zum Zweck der Gewichtskontrolle sein. Es durfte keine Dosis sein, die oberhalb der Diabetes-Dosis lag, es musste drei Monate vorher eine stabile Dosis sein, es durfte keine Intention sein. Also in einem kurz zusammengefasst: Es bestand eine Möglichkeit, wenn Patienten auf GLP-1 waren, dass dies als Begleitmedikation fortgesetzt wird.

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

Frau Teupen: Unter 12? Über 12 Jahren?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Über 12. Unter zwölf: nein. Wenn ich das Label richtig erinnere, vielleicht kann mir von den Experten jemand helfen, unter 12 Jahren wären die GLP-1-Antagonisten nicht zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmeil, Sie haben sich gemeldet.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Ich würde auch gerne zu dem Punkt von Frau Teupen Stellung nehmen. Sie hatten in einem Nebensatz angerissen, dass zur Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen. Ich gehe davon aus, Sie berufen sich in Ihrer Aussage – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht mehr, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Okay, danke für den Hinweis. Geht das jetzt, wenn ich so spreche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Vielen herzlichen Dank. – Noch einmal kurz zu der Aussage von Frau Teupen, dass für die Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen. Dazu würden wir gerne kurz Stellung nehmen, weil ich vermute, die Aussage bezieht sich darauf, dass die Rücklaufquoten insgesamt nicht in dem erforderlichen Ausmaß vorlagen. Wir haben allerdings vorher in der Diskussion schon darauf hingewiesen, dass wir zum einen Patienten mit und ohne kognitive Einschränkungen haben. Wenn man sich die Subgruppe derer ohne kognitive Einschränkungen – – Wir haben auf die Schwierigkeit hingewiesen, solche Fragebögen entsprechend auszufüllen. Der Anteil der Patienten mit kognitiven Einschränkungen war vergleichsweise hoch. Wir haben also die Gruppe derer, die diese kognitiven Einschränkungen nicht haben, so haben wir eine Rücklaufquote dieser Lebensqualitätsfragebögen, die nach hinten relevant sind, die jenseits von 70 Prozent liegen. Vielleicht kann Herr Caesar dazu auch Stellung nehmen. Deshalb würden wir Wert auf die Feststellung legen, dass zumindest in dieser Subgruppe, sagen wir einmal, dieser Threshold erreicht worden ist.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ich glaube, dem kann ich nichts weiter hinzufügen. Das ist eine gute Zusammenfassung der Ergebnisse zur Lebensqualität. Wir haben unterschiedliche Instrumente zur Lebensqualität, hier wie auch bei POMC und LEPR, angewandt. Wir stellen entsprechende Verbesserungen der Lebensqualität in den einzelnen Patientengruppen, also Erwachsene oder Kinder, fest. Die liegen zum Teil oberhalb der Thresholds für eine clinical minimum important difference, und so weit würde ich das stehenlassen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat jemand in der Zwischenzeit einmal wegen der anderen diabetischen Begleitmedikation unter 12, über 12 Jahren geschaut? Sonst müssten wir das noch klären. Das war die Frage, die Frau Teupen gestellt hat.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ja, ich würde gerne noch eine Antwort dazu nachsteuern. Ich gehe davon aus, dadurch, dass wir Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt in die Studie aufnehmen, dass die Patienten, die GLP-1-Analoga bekommen haben, in Übereinstimmung mit dem jeweiligen Label behandelt werden.

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

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es gibt in dem Studienprotokoll keine Aussage, dass in irgendeiner Weise Rhythm bzw. die Prüferärzte eine Möglichkeit haben, hier Off-Label-Verordnungen oder solche Sachen zu nehmen. Damit würde ich automatisch sagen, was die Verwendung oder die GLP-1 als Begleitmedikation angeht, gilt das Label zur Behandlung von Diabetes, und das wäre meine Antwort dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Ich habe es nicht so kompliziert gemeint, aber ich glaube, es ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mejda von der Fachberatung Medizin, bitte.

Herr Mejda: Wir haben mehrere Fragen seitens der Fachberatung Medizin an den pharmazeutischen Unternehmer, insbesondere zu potenziellen Nachreichungen. Sie haben mit der Stellungnahme angegeben, dass Ergebnisse zu Studienwoche 66 der pivotalen Studie vorliegen. Diesbezüglich können wir jedoch keinerlei Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten gänzlich ohne multiple Imputationen identifizieren. Können von Ihnen demnach Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte für die pivotale Kohorte der BBS-Patientinnen und -patienten, das heißt 32 Personen, zu Studienwoche 66 ohne Imputation nachgereicht werden? – Das wäre die erste Frage.

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

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Wir haben in der Stellungnahme dargelegt, dass das, was wir in der Nutzenbewertung, also in Modul 4, vorgelegt haben, die Daten zur sogenannten Woche 66 waren, und es sind Daten mit einer 52-wöchigen Behandlung mit Setmelanotid für die primäre einarmige Studienphase. Das heißt, wir haben uns auch, sagen wir mal, für das Kuddelmuddel bei der Wortwahl in der Stellungnahme entschuldigt, dass wir in Modul 4 nicht zur Woche 52 vorgelegt haben, sondern nach 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid. Das, was wir Ihnen zusätzlich vorgelegt haben, war nur zum Vergleich für den primären, die key sekundären und die sekundären Endpunkte. Wie würde ein solches Ergebnis in Zusammenhang mit Imputationen zur Studienwoche 52 ausschauen? Es ist eine Fehleinschätzung, dass wir Daten nach 52 Wochen Behandlung zur Woche 66 nachgereicht haben. Das war nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke, das haben wir soweit nachvollzogen. Jetzt ist die Frage: Wir haben weiterhin keine Ergebnisse zur Studienwoche 66 ohne Imputationen. Können Sie uns die bitte nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay, aber das liegt dann außerhalb des zu analysierenden Studienzeitraums; denn das würde zur Woche 66 bedeuten, dass wir in dem Arm – –In dem Arm, wo die Patienten in den Setmelanotid-Behandlungsarm randomisiert wurden, wären dies Patienten, die die Behandlung für 66 Wochen bekommen hätten.

Herr Mejda: Pardon, wir meinen natürlich nach Behandlungswoche 52 inklusive der Daten, die quasi zur Studienwoche 66 vorliegen. Uns geht es um die Daten nach Behandlungswoche 52, gänzlich ohne multiple Imputationen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mejda, bitte weiter.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Entschuldigung, Herr Professor Hecken, ich muss gleich nachfragen. So war der primäre Endpunkt für die Analyse nicht definiert; denn der bezog sich auf eine Gesamtdauer von allen Patienten von 52 Wochen Behandlung mit Setmelanotid. Diese Daten haben wir vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielleicht kommt es da weiterhin zum Missverständnis. Wir meinen genau diese Daten zu Woche 52, allerdings ohne Imputationen.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Es hat für den primären Endpunkt, das ist ein Abschnitt – Als zusätzliche Evidenz im EPAR der EMA gibt es eine Analyse zu dem sogenannten True Week 52 Value. Dort hat man sich zur Woche 52 angeschaut, was das Ergebnis gewesen wäre, wenn man die Werte ohne Imputationen genommen hätte. Sie können aus dem Vergleich ableiten, dass im Grunde genommen Imputationen nicht zu wesentlichen Änderungen der Ergebnisse führten. Ich müsste bei der Biometrie nachfragen, ob es solche ähnliche Untersuchungen ohne Imputationen auch für die anderen Sachen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Das wäre wunderbar, vielen Dank. Wenn Sie in diesem Zuge auch schauen könnten, ob Sie zu eben jenen Ergebnissen die individuellen Beobachtungs- und Behandlungsdauer mit Setmelanotid für jede Person finden könnten, dann wäre das sehr hilfreich.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ja.

Herr Mejda: Wunderbar, danke. Ich würde dann gerne die Anschlussfrage stellen, sofern ich darf, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Mejda: Danke. – Sie haben im Zuge der Stellungnahme – das ist auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – erstmals Angaben zur Anzahl der multiplen Imputationen gemacht. Leider liegen uns aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt immer noch wesentliche Informationen nicht vor, zum Beispiel die jeweiligen Imputationsmodelle, auf welcher Grundlage die fehlenden Werte geschätzt worden sind. Können Sie uns dazu bitte noch die jeweiligen Imputationsmodelle, die konkreten Analysemethoden sowie eine Darstellung aller imputierten Werte nachreichen?

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Sie fragen nach dem Rechenmodell.

Herr Mejda: Nach dem Rechenmodell und den imputierten Werten. Imputationsmodelle können Sie auf der Grundlage verschiedener Modelle, verschiedener Variablen machen. Diese Informationen hätten wir gerne.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Okay.

Herr Mejda: Vielen Dank. Dann haben wir noch eine letzte Frage zu den Rücklaufquoten, und zwar widersprechen sich die Angaben in der Stellungnahme gegenüber denen im Dossier. Beispielsweise geben Sie für die relevante BBS-Population für den PedsQL 14 Rückläufe in der Stellungnahme an. Im Dossier und in der Publikation von Forsythe sind es lediglich 9 Rückläufe für die relevante Kohorte. Ähnlich ist das beim eQoL. In diesem Fall war es zum Beispiel eine 56-prozentige Rücklaufquote gegenüber von Ihnen in der Stellungnahme berichteten 87,5. Das war nur ein Beispiel. Aber können Sie uns diese Diskrepanzen erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (Rhythm Pharmaceuticals): Ich kann Ihnen nicht exakt erklären, was der Unterschied ist, was die Lebensqualitätsrücklaufquoten angeht, wie das in der Publikation steht und wie die Daten sind, die wir von der Biostatistik von Rhythm aus den USA bekommen haben. Wir haben auf der Basis der Nutzenbewertung, die wir bekommen haben, explizit nachgefragt, was die Rücklaufquoten sind. Diese Werte haben wir zurückbekommen, und die haben wir Ihnen übermittelt. Man muss es leider, was diese Rücklaufquoten und die Publikation angeht, so bestehen lassen. Allerdings möchte ich deutlich machen, dass die

Werte für das Körpergewicht und für den Hunger ganz anders aussehen. Aber was die Lebensqualität angeht, kann ich nicht genau sagen, was in der Publikation war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann müssen wir mit dem Unwissen in diesem Punkt leben. – Weitere Fragen von der FB Med, Herr Mejda?

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Hecken. Das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Sie sprachen als Kliniker eben von 27 Genen, die bei dieser Erkrankung betroffen sind. Sie haben auch weitere Erkrankungsbilder angesprochen, die die Niere, die Augen etc. betreffen. Habe ich es richtig verstanden, dass die Wirkung dieses Medikaments rein auf dieses Hungergefühl abzielt und andere Erkrankungsbilder dieser Erkrankung nicht beeinflussen kann, wie zum Beispiel die Niereninsuffizienz also polyzystische Nierenerkrankung oder die Augenerkrankung?

Herr Dr. Cetiner (Uniklinik Essen): Das ist eine gute Frage. Prinzipiell ist das Medikament vom Angriffspunkt relativ klar, wo es angreift. Das ist, glaube ich, mehrfach dargestellt worden. Was wir zum Beispiel bei den Patienten von den Nierenerkrankungen wissen, ist, dass manche schon im Kleinkindalter dialysepflichtig werden, wenn die Nieren sehr stark betroffen sind. Das ist aber nur ein kleiner Teil und dann hat man erst das Gefühl, na ja, wenn die nicht dialysepflichtig werden, dann passiert da auch nichts. Jetzt gibt es aber aktuelle Daten, die zeigen, die Zahl der Patienten, die im Erwachsenenalter eine Dialysepflichtigkeit bekommen, steigt dann doch an.

Dann kommt die entscheidende Frage, weil wir wissen, dass Übergewicht metabolisch, Bluthochdruck usw. auch Add-on-Risikofaktoren sind, sodass es durchaus denkbar wäre, dass man einen positiven Effekt auf die Nieren hat. Das ist aber, sage ich einmal, bei so einer seltenen Erkrankung sicherlich etwas, was man auf dem Schirm haben wird und dass es gut ist, dass man überhaupt weiß, dass es im Erwachsenenalter so ist. Aber es ist schwierig. Das ist ähnlich wie bei vielen Medikamenten, wie bei ACE-Hemmern, die auch über Jahre oder Jahrzehnte genommen einen protektiven Effekt darauf haben. Die Wahrscheinlichkeit darauf ist hoch. Ich meine, es wird vielleicht im Rahmen der Anwendung herauskommen, dass die jetzt anfangen, durch das Medikament zu sehen, würde ich mal sagen, erscheint mir pathophysiologisch nicht plausibel zu sein. Es ist eigentlich nicht zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, das haben wir auch beide nicht erwartet. Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein. Ich schüttele nur den Kopf. Keine weitere Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die letzte Stunde kurz zusammenzufassen. Die Unterlagen oder die Daten bitte bis Freitag vorlegen. Wer macht das für den pU? – Das ist wieder Herr Schmeil. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Rhythm Pharmaceuticals): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Besten Dank, dass wir diesen Dialog hier hatten und danke auch für die Möglichkeit einer abschließenden Stellungnahme seitens des pU. Wie in der Studie und in der Diskussion dargestellt, eröffnet Setmelanotid nun auch für die Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom erstmals die Möglichkeit einer kausalen Therapie dieses unstillbaren Hungers sowie infolge der mitunter schweren Adipositas. Diese Symptome stellen im Formenkreis dieser syndromalen Erkrankung die schwersten Belastungen für die Patienten dar. Zudem stellen die Adipositas und die Begleiterkrankungen wie Diabetes, aber auch die Schlafapnoe, erhebliche kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Wir konnten in den Studien zeigen, dass die Behandlung eine wesentliche Reduktion des Hungerdrangs bereits nach wenigen Wochen sowie eine entsprechende Reduktion des Körpergewichts bzw. des Bodymaßindex bei einem

Großteil der Patienten bewirkt, sich dabei günstig auf die Lebensqualität auswirkt und den Patienten somit eine soziale Teilhabe ermöglicht.

Die Therapie ist dabei sicher und im Allgemeinen gut verträglich. Die Anerkennung der Erstattungsfähigkeit auch für die Patienten mit BBS durch den Gemeinsamen Bundesausschuss trägt unserer Ansicht nach somit zum einen dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf sowie dem Wertbeitrag Rechnung, den dieses Medikament für das Leben der betroffenen Patienten leistet. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an Frau Professor Grüters-Kieslich und Herrn Dr. Cetiner für die Zurverfügungstellung Ihres Expertenwissens. Danke an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen. Wie gesagt, die Daten bitte bis Freitag nachreichen. Damit beende ich diese Anhörung, beende auch den Anhörungsachmittag. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, wie immer Sie ihn verbringen. Bis zum nächsten Mal danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:02 Uhr