

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Setmelanotide (IMCIVREE<sup>TM</sup>)*

Rhythm Pharmaceuticals Inc.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Setmelanotide Aminosäuresequenz.....	6
Abbildung 2-2: Setmelanotide Strukturformel.....	7
Abbildung 2-3: Setmelanotide Wirkmechanismus .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )-MSH	( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )-Melanozyten stimulierendes Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ARC	Nucleus arcuatus
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
INN	International Nonproprietary Names
LEPR	Leptinrezeptor
MC	Melanocortin
MC1R, MC3R, MC4R	Melanocortin-1 (2,3,4)-Rezeptor
PCSK1	Proprotein convertase 1
PNV	Nucleus paraventricularis
POMC	Proopiomelanocortin
PZN	Pharmazentralnummer
WHO	World Health Organization

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Setmelanotide
<b>Handelsname:</b>	IMCIVREE <sup>TM</sup>
<b>ATC-Code:</b>	A08AA12
Quelle: WHO [1]	

Geben Sie in der nachfolgenden **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17896383	EU/1/21/1564/0001	10 mg Setmelanotide	1 Durchstichflasche
Quelle: IFA GmbH [2]; European Medicines Agency [3]; European Commission [4]			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

IMCIVREE<sup>TM</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotide wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel [5,6].

Die zugehörigen Orphacodes und Alpha-IDs zur Identifizierung der Erkrankung und der genetischen Störung sind Orphacode: 71526, Alpha-ID: I127713 für biallelischen Proopiomelanocortin (POMC) Mangel und Orphacode: 66628, Alpha-ID: I127714 für biallelischen Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel (vergleichbar Leptinmangel) [7-9].

Der pharmakologisch aktive Wirkstoff Setmelanotide (INN: IMCIVREE) ist ein Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonist und wurde entwickelt als eine Therapie für ultra-seltene Formen von genetischer (monogen vererbter) Adipositas [10,11]. Symptomatisch ist die Erkrankung für die betroffenen Patienten durch eine schwere Ausprägung von Adipositas und ein starkes und nicht stillbares Hungergefühl charakterisiert, die bereits ab frühester Kindheit auftreten [12,13].

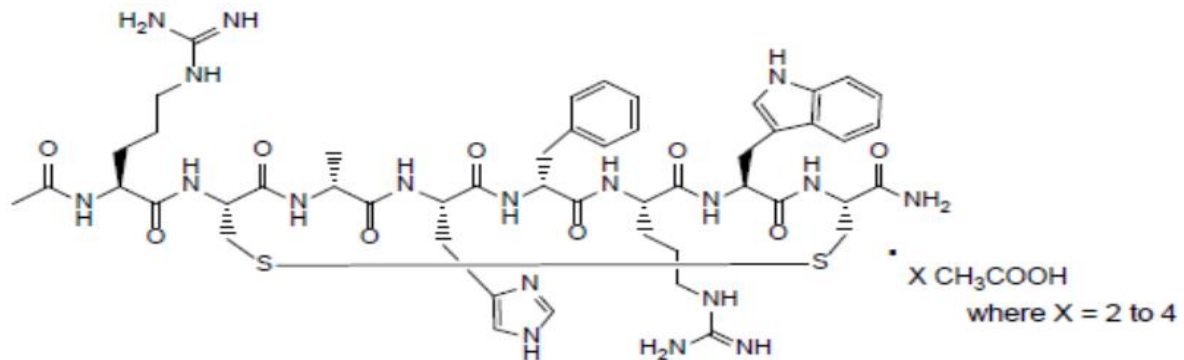
Setmelanotide ist ein synthetisches ringförmiges Peptid mit 8 Aminosäuren (Abbildung 2-1) mit dem chemischen Namen "Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidiny-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cysteinamide-cyclic (2→8)-disulfide". Setmelanotide hat ein Molekulargewicht von 1.113,3 Daltons (anhydrous free-base), die molekulare Summenformel C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>18</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> und die in Abbildung 2-2 dargestellte Strukturformel.

Abbildung 2-1: Setmelanotide Aminosäuresequenz.

Setmelanotide: Ac-Arg-c[Cys-DAla-His-DPhe-Arg-Trp-Cys]-NH <sub>2</sub>
--

Quelle: Yeo 2021 [11]

Abbildung 2-2: Setmelanotide Strukturformel



Quelle: EMA 2021 [6]

Setmelanotide ist das erste kausal wirksame Medikament zur Behandlung von monogen vererbter Adipositas aufgrund von durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC/PCSK1-Mangel oder biallelischem LEPR-Mangel. Vor der Markteinführung von Setmelanotide bestand keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten beschränkten sich auf allgemeine Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung), psycho-soziale Unterstützung und psychologische Betreuung der Patienten ohne einen direkten Bezug zur vorliegenden Erkrankung und ihre Ursachen [11-13].

Adipositas ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch charakterisiert und ein schwerwiegendes medizinisches Problem bei Erwachsenen und zunehmend auch bei Heranwachsenden und Kindern mit weltweit steigender Prävalenz [14-16]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine Fehlregulation des Energiestoffwechsels, die auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden kann. Während die Erkrankung für die überwiegende Anzahl Patienten mit veränderten Lebensbedingungen, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel assoziiert ist, gilt dies grundsätzlich nicht für die seltenen Formen von genetischer (monogen vererbter) Adipositas mit Mutationen von Genen, die in die neuronale Steuerung des Energiestoffwechsels eingebunden sind [17,18]. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der Melanocortin (MC) Stoffwechselweg in neuronalen Netzwerken des Hypothalamus und dessen genetische Störung [12,19-13].

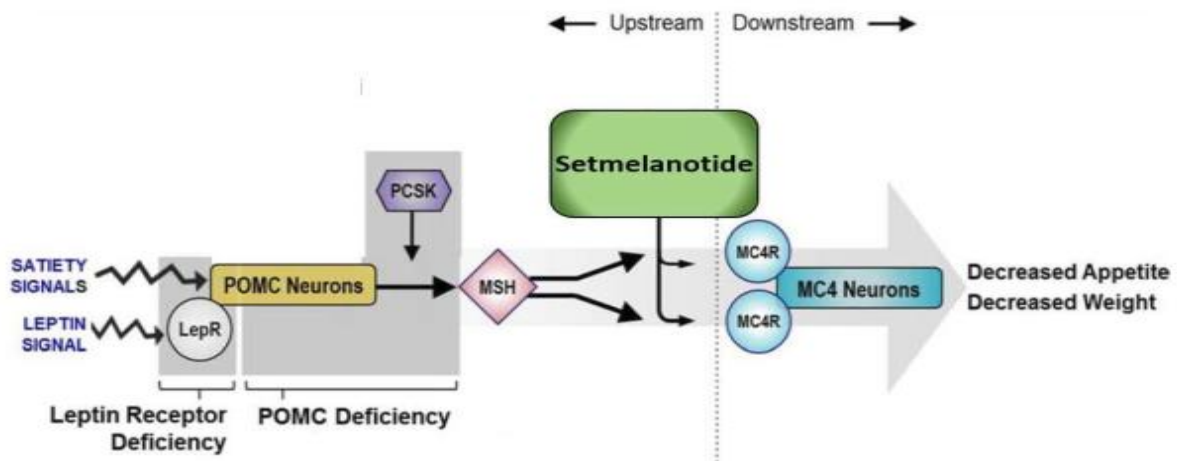
Neurophysiologische Untersuchungen zeigen, dass der Energiehaushalt, die Glucose Homöostase und das Hungergefühl (Hyperphagie) einer unmittelbaren zentralnervösen Kontrolle durch neuronale Netzwerke des Hypothalamus unterworfen sind. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang der Nucleus arcuatus (ARC) und der Nucleus paraventricularis (PNV), welche in einem komplexen Zusammenwirken von metabolischen, hormonellen und neuronalen Signalen den Energiestatus des Organismus detektieren,



integrieren und in Folge den Energiehaushalt des Organismus durch Koordination von Hunger und Nahrungsaufnahme steuern.

Die vorgenannte Integrationsleistung unterschiedlicher Signale zum Energiestatus, Steuerung des Energiehaushaltes, des Hungergefühls und des Körpergewichts wird wesentlich über Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4R) auf der Oberfläche von MC4 Neuronen im PNV vermittelt und unterliegt der Steuerung durch POMC Neurone im ARC und Freisetzung des Hormons  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH). Die Melanocortine (MC) sind eine Familie von Peptidhormonen (u.a. ACTH,  $\alpha$ -Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH),  $\beta$ -MSH und  $\gamma$ -MSH) mit Promelanocortin (POMC) als gemeinsamer Vorstufe.

Abbildung 2-3: Setmelanotide Wirkmechanismus



Quelle: Rhythm (eigene Darstellung)

Bei Patienten mit Adipositas aufgrund genetisch bestätigtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-, einschließlich PCSK1-Mangel oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel ist der neuronale Übertragungsweg von POMC Neuronen des ARC auf MC4 Neurone des PNV grundsätzlich gestört (Abbildung 2-3). In Folge dieser kausalen Störung werden die im ARC detektierten und integrierten Informationen zum Energiestatus des Organismus und dessen Änderung nicht von den POMC Neuronen auf MC4-Neurone im PNV übermittelt so dass eine kompensatorische Anpassung von Appetit, Hunger und Nahrungsaufnahme entsprechend den physiologischen Bedürfnissen des Organismus unterbleibt. Bei gesunden Personen führt eine Aktivierung von POMC Neuronen über eine verstärkte Bildung und Freisetzung von  $\alpha$ -MSH zu einer Aktivierung von Melanocortin 3 und Melanocortin 4 (MC3/MC4) Rezeptoren von Zielneuronen im PNV und in Folge zu einer Steigerung des Sättigungsgefühls, Reduktion der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieverbrauchs. Umgekehrt führt eine Hemmung des Melanocortin 4 Rezeptors auf MC4 Neuronen des PNV zu einer Reduktion des Sättigungsgefühls, Steigerung der Nahrungsaufnahme und Reduktion des Energieverbrauchs. Bei Patienten mit genetisch bestätigter biallelischer Pro-

Opiomelanocortin (POMC)-, einschließlich PCSK1-Mangel-Adipositas oder bestätigter biallelischer Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas ist dieser Melanocortin 4 Signalweg dauerhaft gestört, ebenso bei Patienten mit einer Zerstörung der entsprechenden Gehirnregion und neuronalen Kerne des Hypothalamus. In diesem Fall unterbleibt die gegenregulatorische Steuerung des Energiehaushaltes was im Fall des Melanocortin 4 Signalwegs phänotypisch durch eine ausgeprägte Hyperphagie, dauerhaftes Nahrungssuchverhalten und Adipositas ab frühester Kindheit charakterisiert ist.

Setmelanotide ist ein selektiver Melanocortin-4 Rezeptor Agonist mit einer hohen Selektivität für den MC4R Rezeptor bei einer 2-3 fach geringeren Aktivität am Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) und Melanocortin-3-Rezeptor (MC3R) [10,11]. In präklinischen Studien hat Setmelanotide im Vergleich zu  $\alpha$ -MSH, dem endogenen Liganden des MC4R, eine höhere Rezeptorbindung und eine längere Halbwertszeit (~10-12 Stunden in Probanden). Setmelanotide hat somit das Potential die in der Zielpopulation fehlende Aktivierung des MC4 Rezeptors zu kompensieren und direkt den MC4 Rezeptor anhaltend zu aktivieren. Hierbei umgeht Setmelanotide die genetisch verursachte Störung auf Ebene der POMC Neurone, welche zu dauerhaften Reduktion der Freisetzung von  $\alpha$ -MSH führt (Abbildung 2-3). Auch wenn Setmelanotide keine analoge Substanz des körpereigenen Hormons  $\alpha$ -MSH ist, einem linearen Peptid mit drei Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 300,36 Dalton, erhält Setmelanotide die Spezifität und Funktionalität von natürlich vorkommendem  $\alpha$ -MSH und somit auch die Funktionalität des POMC-, PCSK1- und LEPR-Signalweges aufrecht.

Setmelanotide ist ein pharmazeutisches Produkt zur Behandlung von Patienten mit einer sehr seltenen Form monogener Adipositas [7-9,17]. In diesem Sinne ist Setmelanotide kein Diätprodukt und nicht vergleichbar mit sonstigen in Deutschland verfügbaren medikamentösen Behandlungen von Adipositas, welche von einer Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen sind [22,23]. Aufgrund des molekularen Wirkmechanismus ist Setmelanotide von allen peripher und zentral wirkenden Arzneimitteln zur Gewichtskontrolle unterschieden und ohne Risiko für Anorexie. Diese Besonderheiten des Krankheitsbildes berücksichtigend hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Änderung von Anlage II der gültigen AM-RL [23] vorgenommen und Setmelanotide in den Erstattungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen [24,25], die mit Publikation vom 29. April 2022 im Bundesanzeiger in Kraft getreten ist [**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**]. Für weitergehende Informationen zur Neurophysiologie des Energiehaushaltes und monogenen Formen von Adipositas wird auf Abschnitt 3.2 von Modul 3 verwiesen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.	ja	16. Juli 2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: EC [4]; EMA [5, 27-29]			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-3 wurde die am 16. Juli 2021 erteilte Zulassung durch die Europäische Kommission, die deutsche Fassung der SmPC (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für Imcivree (Setmelanotide) und die Erteilung und Bestätigung des Orphan Status für Setmelanotide herangezogen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

*Benennen Sie die den Angaben in Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

*Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Imcivree entnommen. Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Setmelanotide wurde publizierte wissenschaftliche Literatur herangezogen, wobei in besonderer Weise die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche zu Setmelanotide berücksichtigt wurden.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Classification (Temporary). Oslo, 14. Dez. 2021. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A08AA12&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A08AA12&showdescription=yes). Zugriff 26. Jan 2022.
2. Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA GmbH). IFA-Auftragsbestätigung. Incivree 10mg/ml Injektionslösung. 8. Nov. 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Incivree; EPAR – all authorized presentations. 22. Juli 2021. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorized-presentations/incivree-epar-all-authorized-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorized-presentations/incivree-epar-all-authorized-presentations_en.pdf). Zugriff 22. Jan 2022.
4. European Commission (EC). Commission implementing decision of 16.7.2021 granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for “Incivree – setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. C(2021) 5475 final. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152119/dec\\_152119\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152119/dec_152119_en.pdf). Zugriff 7. April 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Incivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. Apr 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/incivree#authorisation-details-section>. Zugriff 26. Jan 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). IMCIVREE Assessment report. International non-proprietary name: setmelanotide. EMA/CHMP/319064/2021. Procedure No. EMEA/H/C/005089/0000. 20. Mai 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/incivree>. Zugriff 26. Jan 2022.
7. Orphanet. ORPHA:71526. Adipositas für Proopiomelanocortin-Mangel. 2022. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11020&MISSING%20CONTENT=Adipositas-durch-Proopiomelanocortin-Mangel&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=Adipositas%20durch%20Proopiomelanocortin-Mangel](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11020&MISSING%20CONTENT=Adipositas-durch-Proopiomelanocortin-Mangel&search=Disease_Search_Simple&title=Adipositas%20durch%20Proopiomelanocortin-Mangel). Zugriff: 05. 04.2022.
8. Orphanet. ORPHA 66628. Adipositas durch angeborenen Leptinmangel. 2022. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10886&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=66628&Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10886&Disease_Search_diseaseGroup=66628&Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[deficiency&title=Obesity%20due%20to%20congenital%20leptin%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](#). Zugriff 05.04.2022.

9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BdArM). Alpha-ID-SE. 2022. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Terminologien/Alpha-ID-SE/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Terminologien/Alpha-ID-SE/_node.html). Zugriff 7. April 2022.
10. Collet T-H, Dubern B, Mokrosinski J et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Molecular Metabolism* 2017; 6, 1321-1329.
11. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert A-M et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy. *Molecular Metabolism* 2021; 48, 101206. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101206>
12. von Schnurbein J & Wabitsch M. Monogene Adipositas. *Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen. Medizinische Genetik* 2017; 29, 348-359
13. Herrmann G, Wabitsch M, v. Schnurbein et al. Monogene Formen der Adipositas beim Menschen. *Adipositas* 2018; 4, 162-167.
14. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine* 2017; 377, 13-27
15. World Health Organizations (WHO). Obesity and overweight (WHO Fact sheet 311.). 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Zugriff 3. Januar 2022.
16. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56, 786-794. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/1481/23JuqX9byg62Q.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Zugriff 23. März 2022.
17. Huvenne H, Dubern B, Clement K et al. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obesity Facts* 2016; 9, 158-173.
18. Kumar KG, et al., Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. *Peptides*. 2009 Oct;30(10):1892-900.
19. Myers MG and Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature* 2012; 491, 367-363
20. Roh E, Song DK and Kim M-S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Experimental & Molecular Medicine* 2016; 48, e216
21. Timper K & Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathway to obesity. *Disease Models & Mechanisms* 2017; 10, 679-689. Verfügbar unter: <https://dmm.biologists.org/content/dmm/10/6/679.full.pdf>

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. \_ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 16. September 2021. URL:
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). 1. September 2021. URL:
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. 20. Januar 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5242/2022-01-20\\_AM-RL-II\\_Setmelanotide.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5242/2022-01-20_AM-RL-II_Setmelanotide.pdf). Zugriff 7. April 2022
25. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. Januar 2022. Hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. 16. März 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8350/2022-01-20\\_AM-RL-II\\_Setmelanotide\\_BMG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8350/2022-01-20_AM-RL-II_Setmelanotide_BMG.pdf). Zugriff 7. April 2022.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. Bundesanzeiger BAnz AT 29. 04.2022. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/suchen2?3>. Zugriff 2. Mai 2022.
27. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of pro-opiomelanocortin deficiency. EMA/COMP/446373/2016. September 2016. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1703-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-pro-opiomelanocortin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1703-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-pro-opiomelanocortin_en.pdf). Zugriff: 3. Januar 2022.
28. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of leptin receptor deficiency. EMA/756623/2018. 15. Januar 2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/eu/3/18/2101-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-leptin-receptor-deficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/eu/3/18/2101-public-summary-opinion-orphan-designation-setmelanotide-treatment-leptin-receptor-deficiency_en.pdf). Zugriff 3. Januar 2022.
29. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. IMCIVREE (Setmelanotide). EMADOC-1700519818-687119. 16. Jul 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree>.