

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotide (IMCIVREE™)

Rhythm Pharmaceuticals Inc

Modul 3 A

POMC- inkl. PCKS1- und LEPR-Mangel Adipositas

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 27.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Genetik von POMC- (einschließlich PCSK1-) oder LEPR-Mangel	20
Tabelle 3-2: Klinische Symptomatik von Störungen im Leptin-Melanocortin-Signalweg für das Anwendungsgebiet von Setmelanotide	24
Tabelle 3-3: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen unter Berücksichtigung des Body-Mass-Index (BMI) .	25
Tabelle 3-4: Prävalenz für POMC- und LEPR-Mangel	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Herleitung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Titrationsschema und Dosisanpassung für Setmelanotide für Kinder im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und Erwachsene sowie Kinder ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren	48
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-17: Dosistitration bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren.....	59
Tabelle 3-18: Dosistitration für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 12 Jahren [1].....	59
Tabelle 3-19: Dosistitration für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung	60
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen	64
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	69
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Leptin-Melanocortin-Signalweg.....	21
Abbildung 3-2: Setmelanotide Wirkmechanismus	23
Abbildung 3-3: Fallstudie – Junge im Alter von 10 Jahren mit LEPR Mangel	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AgRP	Agouti-related Peptid
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel Richtlinie
ARC	Nucleus arcuatus
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control
CYP	Cytochromperoxidase
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin e.V.
DMP	Disease Management Programm
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFA GmbH	Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH
IU	International Unit
KHK	Herz-Kreislauf Erkrankung
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“
LEPR	Leptin Rezeptor
MAH	Marketing Authorisierung
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	Nucleus paraventricularis
OD	Once daily
PC1	Precursor-Protein Convertase 1
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
PNV	Nucleus paraventricularis
POMC	Proopiomelanocortin
PPPY	Per Patient Per Year
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class
TEAE	Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Setmelanotide (IMCIVREETM) wird angewendet [1-3] bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen [4-6] bedingtem

- biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1-Mangel; Orphacode: 71526, Alpha-ID: I127713)
- oder
- biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel (vergleichbar Leptinmangel; Orphacode: 66628, Alpha-ID: I127714)

Bei diesen seltenen Formen der genetischen Adipositas kommt es durch die Funktionsverlustmutationen zu einer pathologischen, nicht beherrschbaren Hyperphagie, die durch Setmelanotide kontrolliert wird.

Bei Setmelanotide handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines sehr seltenen Leidens („Orphan Drug“). Setmelanotide wurde am 5. September 2016 für die Teilindikation POMC-Mangel Adipositas [7] und am 15. Januar 2019 für die Teilindikation LEPR-Mangel-Adipositas [8] durch die European Medicines Agency der Status eines Arzneimittels zur Behandlung von seltenen Leiden erteilt. Dieser Status wurde für beide Patientengruppen im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens durch die EMA bestätigt [9].

Aufgrund von § 35a Abs 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Setmelanotide durch die Einordnung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden [10]. Gemäß § 12 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist lediglich das Ausmaß des beanspruchten therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens nachzuweisen. Dieser Vorgabe wird mit dem vorgelegten Dossier entsprochen.

Für die Diskussion des Ausmaßes des beanspruchten therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens sind folgende Überlegungen von Bedeutung: Es gibt keine Therapiealternativen im Anwendungsgebiet. Dies ist zu berücksichtigen bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Der G-BA hat im Verlauf des Beratungsverfahrens zu Setmelanotide für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [11,12]:

- Best Supportive-Care (BSC)

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass es für das betrachtete Anwendungsgebiet keine medikamentösen und auch keine nicht-medikamentösen Behandlungen gibt, die eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung im

Anwendungsgebiet ermöglichen und zu einer Linderung von Symptomen und einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Auch ist es aufgrund der Krankheitsschwere und der Komplexität des Krankheitsgeschehen bei Behandlung mit Setmelanotide als einziger kausal wirkender Therapie mit Zulassung im Anwendungsgebiet weiterhin empfohlen, bestehende unterstützende Interventionen und unterstützende Maßnahmen patientenindividuell fortzuführen, sofern dies sinnvoll erscheint. Diesem integrierten Therapieverständnis wurde auch in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 entsprochen, welche die Fortführung von bereits bestehenden Behandlungen als Begleitbehandlungen berücksichtigten. Alle derzeit in der Versorgung der betroffenen Patienten berücksichtigten Maßnahmen sind daher nicht als alternative Behandlung einzustufen, sondern als unterstützende und ergänzende Interventionen zu bewerten und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie für Setmelanotide auszuschließen. Darüber hinaus erwartet das pharmazeutische Unternehmen, dass sich Setmelanotide in der Patientenversorgung fördernd auf den in der Regel fehlenden Therapieerfolg von Maßnahmen zur Verhaltens- und Ernährungsumstellung sowie zur Bewegungsförderung auswirken wird. In diesem Sinne ist Setmelanotide im betrachteten Anwendungsgebiet als erste und einzige verfügbare Behandlung einzustufen, welche eine kausale Behandlung der betroffenen Patienten erlaubt und die eine langfristige Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Setmelanotide ist somit als ein absoluter Solist im Anwendungsgebiet einzustufen. Diese Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmens steht weiterhin nicht im Widerspruch zum Stand der medizinischen Forschung [13], fehlenden Empfehlungen zum Anwendungsgebiet in gültigen Behandlungsleitlinien [14-16] und Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [17,18].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 29. April 2021 fand unter der Vorgangsnummer 2021-B-036 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt [11,12]. Im Rahmen dieser Beratungsanforderung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (in Zusammenhang mit einem möglichen Überschreiten der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) wie folgt bestimmt:

- Best Supportive-Care (BSC)

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsverfahren zu Setmelanotide und den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs.3 Verfo [10] ist das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass es keine medikamentösen und keine nicht-medikamentösen Therapien gibt, die eine Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität von betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet ermöglichen. Grundlage der Einschätzung ist besonders:

- Zulassungsstatus: Im betrachteten Anwendungsgebiet gibt es keine weiteren Arzneimittelanwendungen mit Zulassung im Anwendungsgebiet.
- Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen: Kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet auch nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht in Frage.
- Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) stuft grundsätzlich zentral oder peripher wirkende Abmagerungsmittel zum Zweck einer Gewichtsreduktion als Lifestyle-Medikamente ein, die grundsätzlich nicht zu Lasten der GKV erbracht werden können [17,18]. Für Setmelanotide wurde durch den G-BA am 6. Juli 2021 ein Stellungnahmeverfahren für die Erteilung einer Ausnahme von Anlage II eingeleitet [19], das am 20. Januar 2022 mit einer positiven Empfehlung abgeschlossen wurde [20]. Mit Veröffentlichung der Entscheidung am 29. April 2022 im Bundesanzeiger [21] wurde Setmelanotide in die Liste der erstattungsfähigen Produkte aufgenommen was wiederum eine Dossierpflicht zur Folge hatte. Für alle weiteren Abmagerungsmittel in Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) bleiben die gesetzlichen Verordnungsausschlüsse bestehen, weshalb diese schon mangels GKV-Erstattung nicht als Vergleichstherapie in Betracht kommen. Dies bekräftigend weist der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Setmelanotide darauf hin, dass die Vorgaben von Anlage II der AM-RL zu beachten sind.
- Behandlungsleitlinien: Auf Basis einer systematischen Leitlinienrecherche zur Bestimmung der zVT stellt der G-BA fest [10,11], dass keine Behandlungsleitlinien zu Formen genetischer Adipositas im Anwendungsgebiet verfügbar sind und dass Behandlungsleitlinien zur Indikation Adipositas das Anwendungsgebiet von Setmelanotide nicht diskutieren. Hierbei beschränken sich die identifizierten Behandlungsleitlinien auf wenige, allgemeine Ausführungen zu genetischer Adipositas ohne Diskussion von Diagnose und Behandlung. In ihrer Gesamtheit enthalten die identifizierten Behandlungsleitlinien im Umfeld des Anwendungsgebietes keine Angaben zu möglichen Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet. Auch ist keine Aussage verfügbar welche die Annahme erlaubt, dass verfügbare zentral

oder peripher wirkenden Abmagerungsmitteln eine positive Wirkung auf die Symptome und die Lebensqualität von Patienten im Anwendungsgebiet haben könnten.

- Medizinische wissenschaftliche Literatur: Eine in Abschnitt 4.3.2.5 im Detail dargestellte umfassende bibliographischen Literaturrecherche hat insgesamt 21 relevante Publikationen (alle Studientypen inklusive Fallberichte und Fallserien sowie Vollpublikationen und Abstracts) im Anwendungsgebiet identifiziert, von denen 10 Publikationen auf Setmelanotide entfielen [13]. Keine der identifizierten, im Volltext bewerteten und als pdf vorgelegten Publikationen unterstützt die Annahme, dass die verfügbaren und patientenindividuell eingesetzten medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen und unterstützenden Maßnahmen allein oder in Kombination einen Beitrag leisten zur Vermeidung oder Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität von pädiatrischen oder erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet.
- Vorbehandlungen von Patienten in Zulassungsstudien. Detaillierte Angaben zu Vorbehandlungen von Patienten in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sind in den jeweiligen Studienreports verfügbar. Für die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten wurden unterschiedliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Vorbehandlungen berichtet, die oft über mehrere Jahre hinweg angewandt wurden. Vorbehandlungen umfassten u.a.: Ernährungsumstellung, Diätassistenten, Bewegungsförderung, Beratung und Programme zur Änderung der Lebensführung, off label medikamentöse Behandlungen sowie bariatrische Operationen die allein oder in Kombination angewandt wurden. Bestenfalls führten die genannten Vorbehandlungen zu einer kurzzeitigen Reduktion des Körpergewichtes, insbesondere bei operativen Behandlungen, die jedoch in keinem dokumentierten Fall nachhaltig war. Für alle 16 eingeschlossenen Patienten mit Vorbehandlung gingen positive klinische Effekte einer Behandlung innerhalb eines kürzeren Zeitraums verloren oder es trat keine Änderung des Körpergewichtes auf, was besonders in Zusammenhang mit Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung, Beratung und Programmen zur Änderung der Lebensführung zu beobachten war. Die vorgenannten Angaben zu Vorbehandlungen und ihrer Wirkung bei Patienten in beiden Zulassungsstudien waren in Übereinstimmung mit den wenigen Angaben in der wissenschaftlichen Literatur (Beobachtungsstudien, Fallstudien und Fallserien) im Anwendungsgebiet [13] und (überwiegend fehlenden) Angaben zum Anwendungsgebiet in Behandlungsleitlinien [14-16].
- Begleitbehandlungen von Patienten in Zulassungsstudien. In den Zulassungsstudien RM-493.012 und RM-493-015 war die Fortsetzung von bestehenden Begleitbehandlungen grundsätzlich erlaubt. Als Begleitbehandlung ausgeschlossen waren Behandlungen mit anorexigener Wirkung und operative Behandlungen. Hingegen waren sonstige medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen für mögliche Begleiterkrankungen und Maßnahmen zur allgemeinen und psychosozialen Unterstützung der Patienten weiterhin erlaubt. Detaillierte Angaben zu verabreichten Begleitbehandlungen in den Zulassungsstudien RM-493-012 und RM-493-015 sind in

den jeweiligen Studienreports verfügbar. Die Durchführung der Zulassungsstudien entsprach somit den Anforderungen des G-BA an eine Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet, welche auch eine optimale Behandlung von Begleiterkrankungen (wie z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) forderte [11,12]. Die Behandlung von Patienten in beiden Zulassungsstudien entsprach somit der bestmöglichen verfügbaren Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet

Zusammenfassend ist das pharmazeutische Unternehmen der Überzeugung, dass die in den Zulassungsstudien erlaubten Vor- und Begleitbehandlungen den derzeit bestmöglich verfügbaren, patientenindividuell optimierten Interventionen entsprechen. Die Verabreichung von Setmelanotide ersetzt daher nicht mögliche sonstige Interventionen im Anwendungsgebiet wie z.B. Bewegungsprogramme, Ernährungsmanagement und Programme zur Unterstützung der Patienten, sondern erfolgt ergänzend zu solchen Maßnahmen. Somit liegt keine zweckmäßige Vergleichstherapie vor und Setmelanotide ist als absoluter Solist im Anwendungsgebiet einzustufen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Neben der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29. April 2021 mit der Vorgangsnummer 2020-B-036 wurden als Quelle die gültige Fachinformation und die europäische Zulassung für Setmelanotide berücksichtigt. Weiterhin berücksichtigt wurden die erteilten Orphan Designations im Anwendungsgebiet. Ebenso berücksichtigt wurden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche, gültige Leitlinien für Adipositas und Vorgaben des G-BA zur Erstattung von Behandlungen für Adipositas in der gültigen AM-RL mit Anlage II.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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 “Imcivree – 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. 19 April 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. Apr 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf. Zugriff 19. April 2022.
3. 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/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zugriff 19. April 2022.
4. 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. Zugriff: 19. April 2022.
5. 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_Disease_Search_diseaseGroup=66628&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-deficiency&title=Obesity%20due%20to%20congenital%20leptin%20deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10886&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=66628&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-deficiency&title=Obesity%20due%20to%20congenital%20leptin%20deficiency&search=Disease_Search_Simple). Zugriff 19. April 2022.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID-SE. 2022. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Terminologien/Alpha-ID-SE/_node.html. Zugriff 19. April 2022.
7. 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. EMA/COMP/446373/2016. 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. Zugriff: 19. April 2022.

8. 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. Zugriff 19. April 2022.
9. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. IMCIVREE (Setmelanotide). EMADOC-1700519818-687119. 16. Jul 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/imcivree-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. Zugriff 19. April 2022
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: In Kraft getreten am 23. März 2022 [Stand: 16.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf. Zugriff 19. April 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-036. 29. April 2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2021-B-036 Setmelanotide. April 2021.
13. Evidera PPD. Systematic literature review to support the G-BA submission of setmelanotide for the treatment of obesity due toLEPR or POMC/PCSK1 deficiency. EVA-29398-01, Version 2.0. 8. April 2022.
14. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Nr. 050-002. 2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-002l_S3_Therapie-Praevention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf. Zugriff 19. April 2022.
15. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric obesity-assessment treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102, 709-757. URL:<https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/pediatric-obesity>. Zugriff 22. März 2022
16. Wharton S, Lau DCW, Vallis M et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020; 192, E875-E891
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 9. April 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2793/AM-RL_2022-02-17_iK-2022-04-09_AT-08-04-2022-B2.pdf. 19. April 2022
18. 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). 6. April 2022. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-723/AM-RL-II-Life%20style-2022-04-06.pdf> Zugriff 19. April 2022.

19. 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. Zugriff 19. April 2022
20. 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. Zugriff 7. April 2022. Zugriff 19. April 2022.
21. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Gewichtsregulation basiert auf einem Zusammenspiel von externen und internen, individuellen Faktoren. Im Gehirn werden die Signale aus Umwelt und Körper integriert und es entstehen Hunger-, Sättigungs-, Stoffwechsel und Bewegungsimpulse [1,2].

Es müssen hier grundsätzlich zwei Hauptsysteme unterschieden werden:

1. Energiehomöostase: Das homöostatische System, welches hauptsächlich durch Hirnzentren im Hypothalamus und Hirnstamm reguliert wird, operiert auf unbewusster Ebene. Botenstoffe aus dem Körper signalisieren den aktuellen Nährstoffstatus. Hier spielen sowohl langfristige Signale aus dem Energiespeicher Fettgewebe, als auch kurzfristige Hunger- und Sättigungssignale aus dem Magen-Darmtrakt eine Rolle. So kommt es z.B. bei verringerter Fettmasse zu einem erniedrigten Leptinspiegel, es bestehen ein permanent erniedrigter Bewegungsdrang sowie ein erhöhtes Hungergefühl. Bei einer Magendehnung oder nach Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen und Insulin kommt es zu einem temporären Sättigungsgefühl.

2. Kognitiv- emotionale Kontrolle: Das nicht-homöostatische oder hedonische System wird durch übergeordnete Hirnzentren reguliert und operiert auf bewusster Ebene. Hier werden die homöostatischen Signale mit Reizen aus der Umwelt (Anblick, Geruch und Geschmack der Nahrung), gemachten Erfahrungen und Emotionen kombiniert. Auch der soziale Kontext spielt eine Rolle und mit zunehmendem Alter der Jugendlichen nimmt die rationale Bewertung der Reize zu [3]. So werden z.B. Vorsätze, weniger oder gesünder zu Essen berücksichtigt. Beide Systeme interagieren miteinander, und das kognitiv-emotionale System unterliegt dem starken Einfluss der homöostatischen Regelkreise. Beim Gesunden schwankt das Körpergewicht daher im Lauf des Lebens nur um wenige Kilogramm.

Ist das Zusammenspiel der Gewichtsregulation gestört oder aus dem Gleichgewicht gebracht kommt es zu Fehlregulationen und so zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Energieaufnahme und Verbrauch. Auf lange Sicht entsteht eine Adipositas.

Störungen der Regelkreise der Energiehomöostase können genetisch bedingt sein, durch Erkrankung oder Verletzung der beteiligten Regelzentren entstehen. So werden z.B. bestimmte

Sättigungssignale nicht generiert oder erkannt, oder es kommt zu einer Verschiebung des Sollwertes des Körpergewichts. Ist der Sollwert verschoben versucht der Organismus mit allen Mitteln (Hunger, Antriebschwäche), das angestrebte höhere oder extrem hohe Körpergewicht zu erreichen und zu halten. Diese (gestörten) Signale des homöostatischen Systems können einen imperativen, unwiderstehlichen Charakter haben, sodass eine bewusste Einflussnahme auf die Nahrungsaufnahme nicht mehr effektiv möglich ist.

Die hier im Anwendungsgebiet von Setmelanotide stehenden seltenen genetischen Formen der Adipositas bedingt durch einen biallelischen POMC/PCSK1-Mangel (Orphacode: 71526, Alpha-ID: I127713) oder durch einen biallelischen LEPR-Mangel (vergleichbar Leptinmangel, Orphacode: 66628, Alpha-ID: I127714) [4-6] führen zu solchen Störungen der Regelkreise der Energiehomöostase. Diese seltenen Erkrankungen sind durch den Funktionsverlust wichtiger Regulationsfaktoren im Gehirn und eine nicht beherrschbare Hyperphagie gekennzeichnet.

Genetisch bedingte Adipositas mit Hyperphagie

Hyperphagie ist charakterisiert durch einen exzessiven Appetit und Nahrungsaufnahme und im DSM-IV-R als psychiatrische Erkrankung (loss of control eating) eingestuft [7]. Hierbei kommt physiologischem Hunger in Verbindung mit einer fortdauernden Obsession für Nahrung eine entscheidende Bedeutung zu, welche das Verhalten der Patienten bestimmt und zu extremer Adipositas bereits ab frühester Kindheit führt. In der Regel resultiert Hyperphagie aus einer Fehlfunktion von neuronalen Regelkreisen des Hypothalamus und tritt bei Patienten mit extremer Adipositas aufgrund von genetischen Erkrankungen wie z.B. wie z.B. POMC-Mangel Adipositas, LEPR-Mangel Adipositas oder Prader-Willi Syndrom auf. In ihrer Wirkung ist Hyperphagie vergleichbar mit hypothalamischer Adipositas bei Ausfall zentraler Regulationsmechanismen und Störungen im homöostatischen Regelkreis [1,2].

Im klinischen Kontext wird Hyperphagie entlang folgender Eigenschaften beschrieben:

- Übermäßige Nahrungsaufnahme
- Hunger
- Nahrungssuchverhalten und andauernde Beschäftigung mit Nahrung
- Psychologische Symptome und funktionale Einschränkungen

Adipositas

Übergewicht und Adipositas (starkes Übergewicht) bei Erwachsenen und zunehmend auch bei Kindern und Jugendlichen ist ein schwerwiegendes medizinisches Problem in Deutschland und weltweit mit steigender Inzidenz und Prävalenz [8-12]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch

eine Fehlregulation des Energiestoffwechsels die auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden kann. Während für die überwiegende Mehrzahl der Patienten ein stetes Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch im Vordergrund steht, tragen auch genetische Veränderungen sowie immunologische und neurochemische Faktoren in komplexer Weise und patientenindividuell unterschiedlich zum Krankheitsgeschehen bei [12-14]. Von zentraler Bedeutung für die Steuerung des Energiehaushaltes ist die Regulierung von Appetit und Nahrungsaufnahme durch das zentrale Nervensystem (ZNS) und hier insbesondere dem Hypothalamus [15-17].

Genetisch bedingte Adipositas und Setmelanotide

Während die vorgenannten Ursachen (Lebensverhältnisse, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel) und Therapieoptionen bestimmend sind für die überwiegende Mehrzahl von Patienten mit Adipositas, gilt dies grundsätzlich nicht für das Anwendungsgebiet von Setmelanotide [18]. Dieses ist bestimmt als: “Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionserlustmutationen bedingtem biallelischem Propiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel bei Kindern ab 6 Jahren und Erwachsenen“. Im Sinne der Zulassung ist für eine Behandlung mit Setmelanotide eine molekulargenetische Bestätigung der biallelischen Funktionsverlustmutationen zwingend erforderlich. Auch besteht die Vorgabe, dass ausschließlich Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von vererbter Adipositas eine Behandlung einleiten und diese überwachen. Patienten mit sonstigen Formen von vererbter Adipositas [19-21] sind entsprechend der gültigen Zulassung von einer Behandlung mit Setmelanotide ausgeschlossen. In Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Setmelanotide ist es daher zielführend, das zugelassene Anwendungsgebiet als eine eindeutig definierte genetisch bedingte Adipositas [4-6] zu betrachten, die sich grundsätzlich von sonstigen Formen von Adipositas unterscheidet.

Mit mehr als 100 Genen die an der Steuerung des Energiehaushaltes beteiligt sind, sind genetische Formen der Adipositas sehr vielfältig mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die neurophysiologische Kontrolle des Energiestoffwechsels [19-21]. Von besonderer Bedeutung sind strukturelle Veränderungen von Genen welche für Proteine kodieren, die in die Regulation von Appetit und Energiehaushalt eingebunden sind. Hierbei kommt neuroendokrinen Signalwegen des Hypothalamus eine zentrale Bedeutung für die Steuerung und den Erhalt der Energiebilanz zu wobei besonders der MC4R Stoffwechselweg mit verschiedenen Mutationen entlang der Leptin/Melanocortin-Achse zu beachten ist [16, 22-25]. Die von Mutationen betroffenen Gene des MC Stoffwechselweges kodieren für zentral in die Steuerung der Nahrungsaufnahme eingebundene Proteine, darunter der Leptin-Rezeptor (LEPR), die Peptide Proconvertase 1 (PC1), Promelanocortin (POMC) und den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) sowie weiteren betroffenen Genen [26-28]. Die funktionale Charakterisierung der einzelnen Gene, ihre Funktion und Fehlfunktion im Stoffwechsel erfolgte in den zurückliegenden 25 Jahren. Beginnend mit der Charakterisierung des Leptin Genes im Jahr 1994, der erstmaligen Entdeckung von Mutationen (LEP, LEPR) im Jahr 1998 und der Entdeckung von weiteren

relevanten Mutationen in den Folgejahren mittels genomweiten Assoziations- und Sequenzierungsstudien [29,30] gelang ein umfassendes Verständnis von Regelkreisen zur Kontrolle des Energiestoffwechsels und ihrer Störung sowie der Entwicklung von gezielten Therapien.

Die in Zusammenhang mit der erteilten Zulassung für Setmelanotide relevanten Varianten sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert und vererbt mit einer sehr geringen Prävalenz für nachgewiesene Funktionsverlustmutationen (Tabelle 3-1). Die in der Zulassung spezifizierten Funktionsverlustmutationen von zentral an der Energiehomöostase beteiligten Genen sind kausale Ursache für die beobachtete Krankheitsdynamik im betrachteten Anwendungsgebiet, die bereits ab frühester Kindheit zu ausgeprägter Hyperphagie und Adipositas mit schwerster Ausprägung führt. In diesem Sinne unterscheiden sich die Patienten im Anwendungsgebiet von allen sonstigen Patienten mit Adipositas, die für nicht-invasive Behandlungen wie Ernährungsumstellung, Verhaltensänderung und Bewegungsförderung in Frage kommen.

Tabelle 3-1: Genetik von POMC- (einschließlich PCSK1-) oder LEPR-Mangel

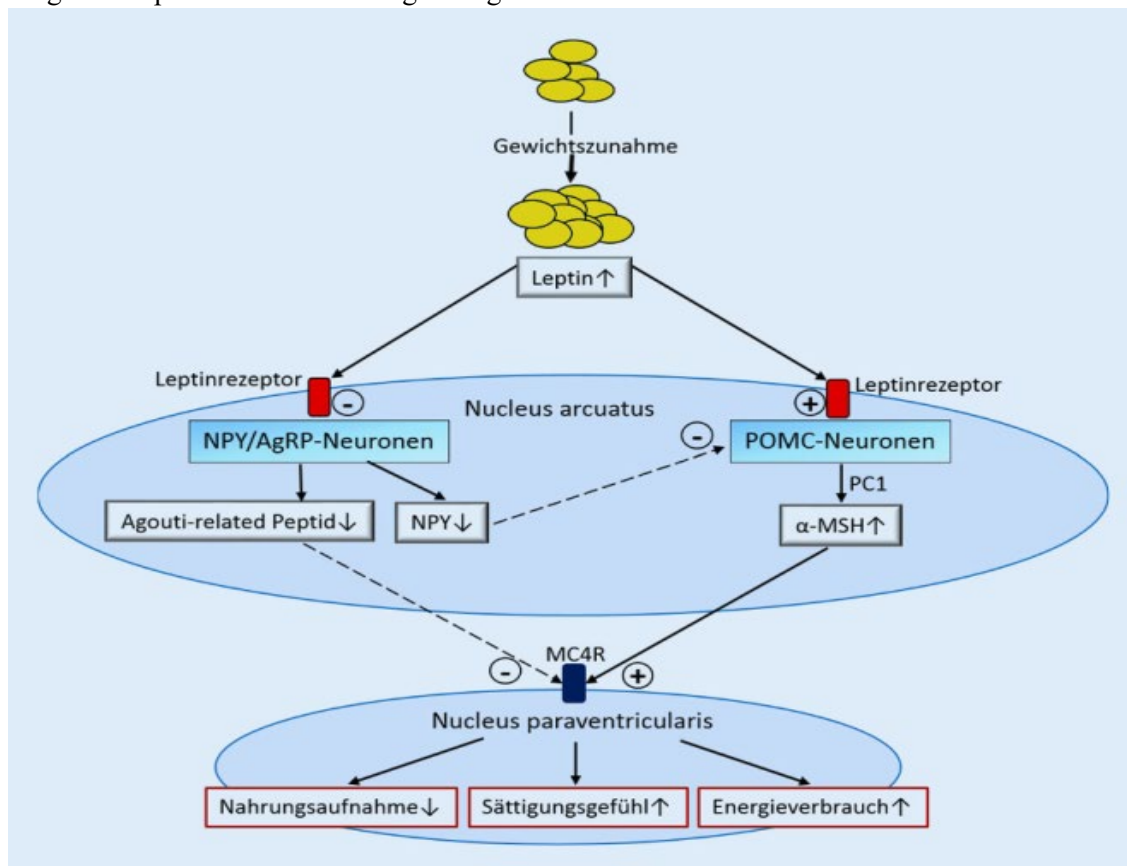
Gen	Vererbung	Chromosomale Lokalisation	OMIM-Nummer
Zulassungspopulation Setmelanotide			
POMC	AR, AD	2	*176830
PCSK1	AR, AD	5	*162150
LEPR	AR	1	*601007
Quelle: modified after Huvenne [19], Kleinendorst [20]. POMC: proopiomelanocortin; PCSK1: prohormone convertase; LEP: leptin; LEPR: leptin receptor; MC4R: melanocortin-4 receptor; AR: recessive; AD: dominant; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man Database;			

Neuronale Regulierung des Energiehaushaltes

Der Regelkreis zur neuronalen Steuerung des Energiehaushaltes ist komplex wobei dem zentralen Nervensystem und hier besonders dem Hypothalamus die Rolle eines zentralen Taktgebers der Gewichtsregulation zukommt, welcher sowohl den Energiestatus des Organismus detektiert als auch damit assoziierte Änderungen der Energieaufnahme initiiert (Abbildung 3-1). Der Hypothalamus ist eine stammesgeschichtlich alte Hirnstruktur die im Diencephalon lokalisiert ist, an den dritten Ventrikel angrenzt und entscheidend an der Regulation des endokrinen Systems inklusive Energiestoffwechsel beteiligt ist. Neurophysiologische und neuroanatomische Untersuchungen haben gezeigt, dass komplexe neuronale Netzwerkstrukturen im Hypothalamus kausal an metabolischen Prozessen beteiligt sind, welche den Energiehaushalt, die Nahrungsaufnahme, die Glucose Homöostase und das Hungergefühl steuern [16-18, 31-33]. Morphologische Korrelate im komplexen Geschehen des Energiehaushaltes sind hierbei zwei neuronale Kerne, der Nucleus arcuatus (ARC) und der Nucleus paraventricularis (PNV), die beide im Hypothalamus lokalisiert sind und

unterschiedliche Aufgaben wahrnehmen (Abbildung 3-1). Die Aufgabe des Nucleus arcuatus besteht darin, unterschiedliche metabolische, hormonelle und neuronale Signale zu detektieren und zu integrieren, die von unmittelbarer Bedeutung für die Steuerung des Energiehaushaltes sind. Für diese Aufgabe kommt dem ARC die relative Lage in der Nähe des dritten Ventrikels und der Eminentia mediana zugute, welche durch eine relativ poröse Blut-Hirn-Schranke charakterisiert ist und so die Detektion von Hormonen und sonstigen metabolischen Signalen durch spezialisierte Neurone im ARC unterstützt. Aufgrund seiner Funktion ist der ARC als primäre neuronale Detektionsstruktur für metabolische Signale des Hypothalamus und somit des gesamten Organismus zu verstehen. Im Gegensatz hierzu ist der mehr median im Hypothalamus lokalisierte neurosekretorische Nucleus paraventricularis als Taktgeber des Energiestoffwechsels durch Freisetzung von Neuropeptiden und Neurohormonen (z.B. Oxytocin) zentral an der Regulation neuroendokriner Funktionen und des Energiehaushaltes beteiligt.

Abbildung 3-1: Leptin-Melanocortin-Signalweg



Quelle: v. Schnurbein [31]

Die für den Energiehaushalt erforderliche Integrationsleistung des ARC von hormonellen und metabolischen Signalen des peripheren Stoffwechsels und von Signalen des zentralen Nervensystems wird von antagonistisch agierenden Neuronenpopulationen geleistet und über

den Melanocortin 4 Rezeptors (MC4R) vermittelt (Abbildung 3-1). Antagonistisch wirksam werden in diesem Zusammenhang (NPV/AgRP) Neurone mit den beiden orexigen (Appetit steigernd) wirkenden Neuropeptiden Agouti-related peptide (AgRP) und Neuropeptid Y (NPV) und POMC Neurone, welche Promelanocortin (PC1) segregieren, einer metabolischen Vorstufe von unterschiedlichen Formen des Neuropeptids Melanozyten-Stimulierendes-Hormon (MSH) mit anorexigener (Appetit hemmend) Wirkung. Beide hier relevanten Neuronentypen des ARC werden von im Blut zirkulierendem Leptin über Leptinrezeptoren (LEPR) in der Membran der Neurone in antagonistischer Weise aktiviert (Abbildung 3-1). Leptin ist ein Proteohormon, das überwiegend von Adipozyten des Fettgewebes gebildet wird, in den Blutkreislauf abgegeben wird und zur Steuerung von Sättigungsgefühl und Nahrungsaufnahme beiträgt. Eine Steigerung der Leptinproduktion und -freisetzung, ausgelöst durch eine Zunahme von Fettgewebe und Körpergewicht führt über eine von Leptinrezeptoren vermittelte Hemmung der (NPV/AgRP) Neurone zu einer reduzierten Synthese und Freisetzung der Neurohormone Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related peptide (AgRP). Im Gegensatz hierzu hat Leptin auf POMC Neurone einen antagonistischen Effekt und führt zu einer verstärkten Synthese und Freisetzung von PC1 und in Folge dem Neuropeptid α -MSH. Eine Steigerung der Leptinkonzentration im Blut führt somit zu einer Abschwächung der orexigenen Komponente und auch zu einer Steigerung der anorexigenen Komponente des betroffenen Regelkreises und in Folge dessen zu einer Reduktion von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme. Umgekehrt führt eine Reduktion der Leptinkonzentration gegenregulatorisch zu einer Steigerung der orexigenen Komponente und Abschwächung der anorexigenen Komponente und in Folge dessen zu einer Steigerung von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme.

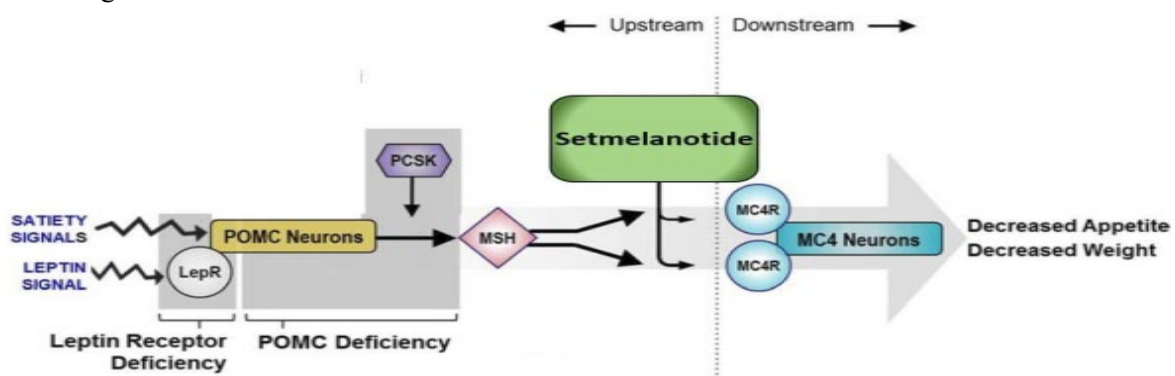
Dem nachgeschaltet erfolgt eine antagonistische Kontrolle von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme von Neuronen des Nucleus paraventricularis, welcher für die weitere Informationsverarbeitung in Zusammenhang mit dem Energiestatus des Organismus verantwortlich ist. Hierbei projizieren die NPV/AgRP Neurone des ARC auf Neurone in speziellen Lokalisationen des PNV sowie weiteren Regionen des Hypothalamus, des Hirnstammes und des Rückenmarks. Hiermit vergleichbar projizieren auch die POMC Neurone des ARC auf die gleiche Neuronenpopulation des PNV. Die bereits zuvor skizzierte Integrationsleistung von orexigenen und anorexigenen Signalen erfolgt auf der Ebene des Melanocortin 4 Rezeptors (MC4R) der PNV Neurone, welche Input von beiden vorgeschalteten Armen des Regelkreises erhalten (Abbildung 3-1). Ein gesteigerter Input der (POMC) Neurone in Verbindung mit einem reduzierten Input der (NPV/AgRP) Neurone signalisiert einen ausreichenden Ernährungszustand und wirkt sich hemmend auf die Nahrungsaufnahme aus. Umgekehrt gilt dies in vergleichbarer Weise. In allen Fällen wird in dem hier betrachteten Zusammenhang die Signalübertragung auf "sekundäre" Neurone des PNV über den Melanocortin-4 Rezeptor (MC4R) vermittelt, dem somit eine zentrale Rolle im Energiehaushalt des Organismus zukommt und der folgerichtig Namensgeber des MC4R Stoffwechselweges ist. Über den PNV hinaus wird das Gen des MCR4 Rezeptor auch in einer Vielzahl von weiteren Arealen des Gehirns exprimiert, jedoch wurde die höchste Expressionsrate des MC4R Rezeptors im PNV berichtet, was die Bedeutung des MC4 Rezeptors für den Energiestoffwechsels weiter unterstreicht. Den Leptinrezeptoren (LEPR) auf Neuronen im ARC nachgeschaltet ist der Melanocortin-4 Rezeptor (MC4R) auf der Oberfläche von MC4R

Neuronen im PNV bestimmend für den Energiestoffwechsel und führt über eine Aktivierung von Neuronen im Nucleus of the solitary tract (NTS) zu Anpassungen von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch.

Energiehaushalt und Setmelanotide

In Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Setmelanotide bedeutungsvolle endogene Liganden des MC4 Rezeptors sind α -MSH und dessen Gegenspieler AgRP. MC4 Rezeptoren auf Neuronen des PNV detektieren sowohl orexigene Stimuli als auch anorexigene Stimuli, welche von den Transmittern AgRP und α -MSH vermittelt werden. Eine Störung des Gleichgewichts zwischen AgRP und α -MSH am MC4R Rezeptor und Steigerung des AgRP Input im Vergleich zu α -MSH wie es bei Auftreten einer biallelischen POMC-Mutation der Fall ist führt zu einem übersteigerten orexigenen Input und in Folge zu einem verstärkten Hungergefühl, einer verstärkten, unkontrollierbaren Nahrungsaufnahme und letztlich Übergewicht und Adipositas. Dies gilt in vergleichbarer Weise für biallelische Mutationen des PCSK1 Genes, welche inhibierend auf die Freisetzung von α -MSH einwirken und biallelische Mutationen des LEPR Genes, welche ebenfalls inhibierend auf POMC Neurone im Nucleus arcuatus einwirken. Patienten mit einer biallelischen POMC- oder PCSK1- oder LEPR-Defizienz sind fortwährend einem gestörten Gleichgewicht zwischen AgRP und α -MSH und in Folge einem dauerhaft gesteigerten AgRP Signalweg ausgesetzt, was einem steten "neuronalen" Hungerzustand, unabhängig von der Nahrungsaufnahme entspricht. In diesen komplexen neuronalen Stoffwechselweg greift Setmelanotide ein. Setmelanotide ist ein Analogon des humanen α -MSH und daher in der Lage den bei den Patienten vorliegenden Mangel des Neurohormons α -MSH zu kompensieren. Das Ungleichgewicht zwischen AgRP und α -MSH wird korrigiert und somit Gleichgewicht zwischen orexigenen und anorexigenen Stimuli durch eine Stimulation des MC4-Rezeptors wiederherstellt (Abbildung 3-2).

Abbildung 3-2: Setmelanotide Wirkmechanismus



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; eigene Darstellung

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Klinische Symptomatik und assoziierte Begleiterkrankungen

Tabelle 3-2: Klinische Symptomatik von Störungen im Leptin-Melanocortin-Signalweg für das Anwendungsgebiet von Setmelanotide

Gen	Hyperphagie	Extreme Adipositas	Assoziierte Begleiterkrankungen
POMC	ja	ja Beginnend mit dem ersten Lebensmonat	ACTH Insuffizienz Milder Hyperthroidismus Rote Haarfarbe falls die Mutation zu einem vollständigen Fehlen vom POMC führt
PCSK1	ja	ja Beginnend mit dem ersten Lebensmonat	Adrenale, gonadotrophe, somatotrophe und thyrotrophe Insuffizienz Postprandiale Hypoglykämien Malabsorption, neonatale Diarrhoe Diabetes insipidus
LEPR	ja	ja Beginnend mit dem ersten Lebensmonat	Gonadotrophe, somatotrophe und thyrotrophe Insuffizienz Fluktuation der Immunantwort
Quelle: verändert nach Huvenne [19], Herrmann 2018 [33] POMC: Proopiomelanocortin; PCSK1: Prohormon-Konvertase; LEPR: Leptin-Rezeptor; ACTH:			

Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet kommen mit einem normalen Geburtsgewicht zur Welt, entwickeln jedoch bereits ab Geburt und frühester Kindheit eine ausgeprägte Hyperphagie und extreme Adipositas (Tabelle 3-2). Auch zeigen die betroffenen Patienten unterschiedliche schwerwiegende Begleiterkrankungen und Krankheitssymptome, welche die Entwicklung und Reifung der betroffenen Kinder und Heranwachsende und die Gesundheit und Lebensqualität in allen Altersgruppen stark beeinträchtigen. Sowohl die Grunderkrankung als auch die Begleiterkrankungen führen in der Regel zu einem lebenslangen schweren Krankheitsgeschehen mit kontinuierlicher Behandlungsbedürftigkeit.

Der G-BA hat in Zusammenhang mit der Dossierberatung für Setmelanotide auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und Konsultation von medizinischen Fachgesellschaften festgestellt, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Möglichkeit besteht, die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet angemessen mit medikamentösen und/oder nicht-medikamentösen Verfahren zu behandeln [34,35]. Eine weitergehende Diskussion der Krankheitsschwere und in

der Regelversorgung berücksichtigte Interventionen und unterstützenden Maßnahmen wird nachfolgend unter Berücksichtigung der medizinischen Literatur, Empfehlungen in Behandlungsleitlinien und Fallstudien geführt.

Übergewicht und Adipositas – Erfassung und Einordnung der Krankheitsschwere

Die Zulassungspopulation für Setmelanotide [18] ist definiert durch die Krankheitsausprägungen Hunger und Adipositas. Für die Krankheitsausprägung Hunger sind in der medizinischen Literatur keine validierten Angaben zur Einordnung der Krankheitsschwere, des therapeutischen Bedarfs und des Therapieerfolgs von medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen sowie von unterstützenden Maßnahmen bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen, verfügbar.

Für die Krankheitsausprägung Adipositas wird bei Erwachsenen, Kindern und Heranwachsenden in der Regel der Body-Mass-Index (BMI) als Maß für die Krankheitsschwere herangezogen [36-39]. Während eine Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas, des Therapiebedarfs und Therapieerfolgs für Erwachsene direkt aus dem ermittelten BMI abgeleitet werden kann, erfolgt bei Kindern und Jugendlichen eine Einordnung der Krankheitsschwere gegenüber standardisierten Referenzwerten. Eine Übersicht von etablierten Klassifikationen des Körpergewichtes unter Verwendung des BMI ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen unter Berücksichtigung des Body-Mass-Index (BMI)

	Erwachsene	Kinder und Heranwachsende	
Klassifikation	BMI	BMI-z ¹	BMI Referenzperzentile ¹
Untergewicht	< 18,5 kg/m ²	< -1,881	< P 3
Normalgewicht	18,5 – 24,9 kg/m ²		≥ P 3 - < P 90
Übergewicht	25,0 – 29,9 kg/m ²	≥ +1,282 - < +1,881	≥ P 90 - < P 97
Adipositas	≥ 30,0	≥ +1,881	≥ P 97
Adipositas Klasse I	30,0 – 34,9 kg/m ²		
Adipositas Klasse II	35,0 – 39,9 kg/m ²		
Adipositas Klasse III	≥ 40,0 kg/m ²		
Extreme Adipositas (Kinder und Heranwachsende)			≥ 99,5
Quellen: modifiziert nach DAG/DGKJ [36], WHO [37], RKI [38], Kromeyer-Hauschild [39],			

Auch für Kinder und Heranwachsende bis unter 18 Jahren erfolgt die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas ebenfalls auf Basis des ermittelten BMI (Tabelle 3-3). Aufgrund der kontinuierlichen Veränderungen von Körperlänge und Körpergewicht während der Wachstums- und Reifungsphase ab Geburt bis unter 18 Jahre und den damit verbundenen

Schwankungen des BMI für unterschiedliche Altersgruppen erfolgt eine Einordnung der Krankheitsschwere jedoch nicht direkt auf Basis des errechneten BMI sondern gegenüber definierten Referenzwerten oder Verwendung des BMI-z Scores, auch als BMI-sds oder Standard-deviation-score genannt.

Bei Berücksichtigung von Referenzperzentilen gilt entsprechend der Leitlinie von DAG/DGKJ [36] die Festlegung, dass bei allen Kindern und Heranwachsenden mit einem BMI oberhalb der 90% Perzentile Übergewicht vorliegt, oberhalb der 97% Perzentile Adipositas vorliegt und oberhalb der 99,5% Perzentile von extremer Adipositas gesprochen wird. Analog hierzu werden Kinder und Heranwachsende mit einem BMI unterhalb der 3% Perzentile als untergewichtig eingestuft, so dass die resultierende Spanne für Normalgewicht von $\geq 3\%$ bis $< 90\%$ reicht. Die Bestimmung der zu berücksichtigenden BMI Perzentilen und den damit korrespondierenden BMI Grenzwerten erfolgt für die relevante pädiatrische Gesamtbevölkerung und getrennt für Jungen und Mädchen und Altersgruppen. Datengrundlage der berücksichtigten Zuordnung in Deutschland sind die in den Leitlinien angegebenen Referenzwerte nach Kromeyer-Hausschild [39].

Ein alternatives Verfahren zur Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen, das ebenfalls auf der Verwendung von Referenzwerten beruht ist die Verwendung von BMI-z Scores (auch BMI standard deviation genannt). Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Co-Variablen nimmt der BMI-z Score eine Transformation der ermittelten BMI Werte einer Population auf die Werte einer Normalverteilung vor. Hierbei erlaubt der z-Score eine Aussage, um wieviel Standardabweichungen ein gemessener Wert vom mittleren Wert einer Referenzpopulation gleichen Geschlechts und gleichen Alters abweicht, wobei die P50 Perzentile einer normalverteilten Referenzpopulation einem BMI-z Score von 0,00 entspricht. Kinder und Heranwachsende gelten als übergewichtig ab einem BMI-z Score von + 1,282 und als adipös ab einem BMI-z Score von + 1,881 (Tabelle 3-3). In diesem Sinne sind BMI Perzentile und BMI z-Scores äquivalent da sie mittels einer mathematischen Transformation ineinander umgewandelt werden können.

Aus der vorgenannten Diskussion der ermittelten BMI-Spannen ergibt sich, dass das absolute Körpergewicht (kg) nur ein eingeschränkt aussagefähiges Maß für die Einordnung der Krankheitsschwere für alle Altersgruppen ist. Ein deutlich aussagesicherer Messwert zur Einordnung von Übergewicht und Adipositas ist der aus dem Körpergewicht und Körperlänge abgeleitete BMI (kg/m^2) wobei für Kinder und Heranwachsende eine zusätzliche Einordnung des ermittelten BMI gegenüber definierten BMI-Referenzperzentilen als definierte Grenzwerte erforderlich ist.

Fallstudien und Krankheitsverläufe

In einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche [40] identifizierte Beschreibungen von Patienten mit biallelischem POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas bestätigen übereinstimmend, dass die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet bereits ab Geburt schwerste Formen von Hyperphagie mit ausgeprägtem Nahrungssuchverhalten und Adipositas entwickeln. Exemplarisch ist in Abbildungen 3-3 der charakteristische Krankheitsverlauf für einen Patient mit LEPR-Mangel dargestellt [31]

Abbildung 3-3 zeigt den Krankheitsverlauf eines adipösen Jungen im Alter von 10 Jahren mit einem BMI von ca. 42 kg/m² (BMI Perzentile >97%), der bereits als Kleinkind im Alter von einem Jahr einen BMI von ca. 29 kg/m² aufwies. Für die gesamte dargestellte Altersspanne ab dem ersten Lebensjahr überstiegen die ermittelten Werte des BMI mit einer Spanne von ca. 29 bis ca. 42 kg/m² erheblich die ebenfalls dargestellten korrespondierenden altersadjustierten Verlaufskurven für Übergewicht (P90 Perzentile) von 19,16 bis 21,75 kg/m², für Adipositas (P97 Perzentile) von 20,23 bis 25,45 kg/m² und für die P99,5 Perzentile mit 21,50 bis 28,00 kg/m².

Abbildung 3-3: Fallstudie – Junge im Alter von 10 Jahren mit LEPR Mangel

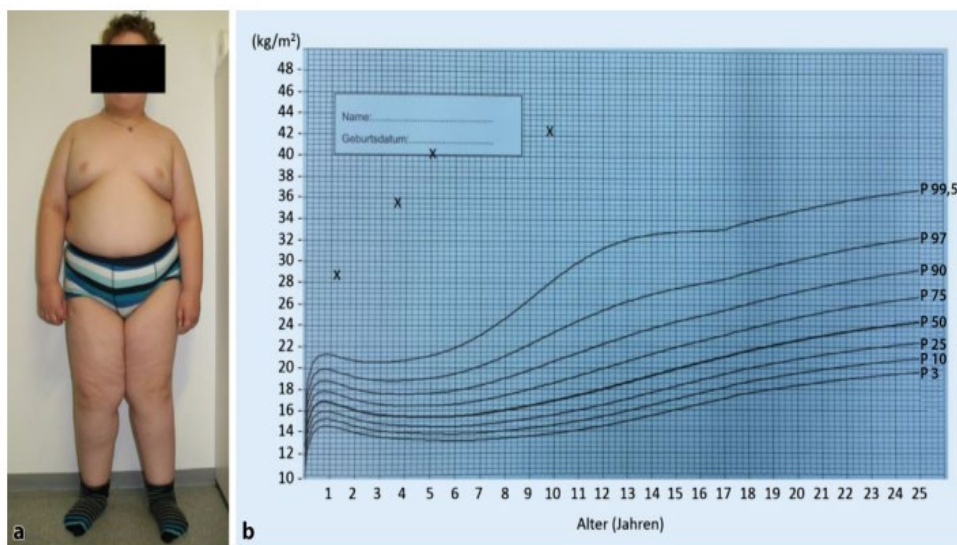


Abb. 4 ◀ Junge mit Leptinrezeptordefekt. Foto (a) und BMI-Perzentilenkurve (b) eines Jungen mit Leptinrezeptordefekt im Alter von knapp 10 Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen [44]. (BMI Body Mass Index)

Quelle: v. Schnurbein [31]

Weitere in der Literaturrecherche identifizierte Narrative für Patienten im Anwendungsgebiet wurden zusammenfassend in Modul 4 dargestellt. Gemeinsam ist den identifizierten Beschreibungen, dass alle Patienten bereits in frühester Kindheit einen ausgeprägten und nicht stillbaren Hunger aufweisen und extreme Adipositas entwickelten. Diese Entwicklung konnten auch verfügbare medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen, experimentelle Therapien und sonstige Maßnahmen zur Unterstützung der Patienten unterbunden und

umgekehrt werden, so dass sich alle im Anwendungsgebiet angewandten Maßnahmen als unwirksam erwiesen. Dies galt auch für die Patienten in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022, die über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren hinweg verschiedene Interventionen erhalten hatten, ohne damit eine Kontrolle der schweren Adipositas zu erreichen [41]. Der in Abbildung 3-3 vorgestellte Patient ist repräsentativ für die Gesamtheit der Patienten in identifizierten Fallstudien und Fallserien. Auch bestätigen die identifizierten Narrative in nicht-interventionelle Studien den fehlenden Erfolg von allen derzeit verfügbaren Therapieoptionen und unterstützenden Maßnahmen im Anwendungsgebiet.

Behandlungsleitlinien und medizinische Praxis

Leitlinien von nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften [36,42-44] sowie Empfehlungen der WHO [37] zu Adipositas und Gewichtskontrolle diskutieren übereinstimmend nicht-medikamentöse Therapien zur Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Übergewicht und Adipositas. Verfügbare Empfehlungen zielen ausschließlich auf allgemeine Adipositas ab und empfehlen eine nachhaltige Verhaltensänderung in Verbindung mit einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten und einer Steigerung des Energieverbrauchs durch körperliche Aktivität. Jede der genannten Maßnahmen wird dabei auch als eine geeignete Behandlung von assoziierten Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ II, KHK Erkrankungen und Erkrankungen des muskulo-skeletalen Systems, eingeordnet. Hiervon abweichend werden medikamentöse Therapien aufgrund unzureichender Wirksamkeit und einem ungünstigen Kosten-Nutzen Verhältnis nicht oder nur als nachrangige Behandlungsalternativen empfohlen. Folgerichtig hat der G-BA mit Ausnahme von Setmelanotide medikamentöse Therapien zur Behandlung von Adipositas als “Lifestyle Arzneimittel“ gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V eingestuft, grundsätzlich von einer Erstattung ausgeschlossen [45,46] und für die Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass die AM-RL zu beachten ist [34,35].

Im Gegensatz hierzu enthalten die verfügbaren Leitlinien keine praxisrelevanten Ausführungen zu Formen von genetischer Adipositas und ebenso keine verwertbaren Empfehlungen zur Diagnose, Behandlung und Unterstützung von Patienten im Anwendungsgebiet. Die wenigen Ausführungen verweisen dabei lediglich in allgemeiner Form auf vererbte Adipositas, ohne diese näher zu bestimmen. Die gilt in besonderer Weise für die Zulassungspopulation von Setmelanotide, die in keiner gesichteten Leitlinien explizit adressiert wird. Diese Schlussfolgerung ergibt sich auch aus der systematischen Leitlinienrecherche des G-BA zu Hyperphagie und Adipositas aufgrund POMC/PCSK1 und LEPR-Mangel [35] welche bestätigt, dass keine für die Nutzenbewertung relevanten Ausführungen zum betrachteten Anwendungsgebiet verfügbar sind.

Die wenigen verfügbaren Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungen von vererbter Adipositas bestätigen, dass die Wirkung von konservativen Therapien auf das

Körpergewicht von betroffenen Patienten begrenzt und kurzzeitig ist. In einer Studie aus Dänemark [47] mit 30 adipösen pädiatrischen Patienten mit MC4R Mutationen versus 1.181 vergleichbare Patienten ohne MC4R Mutationen führte eine konservative Therapie über einen Zeitraum von 12 Monaten zu einer Reduktion des BMI bei Patienten ohne MC4R Mutationen nicht jedoch bei Patienten mit MC4R Mutationen ($p=0,005$). Hiermit vergleichbar führte in der deutschen Studie ein Adipositas Interventionsprogramm über ein Jahr mit 9 Patienten mit MC4R Mutationen und 46 Patienten ohne MC4R Mutationen zu einer vergleichbaren Gewichtsreduktion ($p=0,318$) in beiden Patientengruppen [48]. Jedoch ging der anfängliche Gewichtsverlust im zweiten Studienjahr bei Patienten mit MC4R Mutationen verloren, während er bei Patienten ohne MC4R Mutationen auch im zweiten Jahr erhalten blieb ($p<0,001$). Beide Studien bestätigen in Übereinstimmung mit Adipositas-Behandlungsleitlinien, dass verfügbare Interventionen und Behandlungen für allgemeine Adipositas unzureichend sind zur Behandlung von Patienten mit genetischer Adipositas.

Diese therapeutische Notlage berücksichtigend, werden in der Regelversorgung unterschiedliche Interventionen und unterstützende Maßnahmen patientenindividuell kombiniert und ggf. wiederholt angewandt. Hierzu gehören grundsätzlich neben konservativen Interventionen und allgemein unterstützenden Maßnahmen, im Einzelfall auch operative Behandlungen. Jedoch sind für Patienten im Anwendungsgebiet keine Therapieziele formuliert, da für keine dieser Therapien eine Zulassung vorliegt oder ein Wirkungsnachweis vorliegt und der unterstützende Charakter der Interventionen im Vordergrund steht.

In Übereinstimmung mit Empfehlungen in Behandlungsleitlinien und der Regelversorgung ist das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass jede einzelne und auch jede beliebige Kombination der vorgenannten Therapien grundsätzlich und kontinuierlich als patientenindividuell optimierte Basistherapie bei Patienten im Anwendungsgebiet empfohlen ist. Den Patientenbedürfnissen entsprechend sind die jeweiligen Therapien anzupassen, zu kombinieren und wiederholt anzuwenden. Dies betrifft besonders alle Maßnahmen zur Verhaltensänderung und Maßnahmen zur Gewichtskontrolle und in einem geringeren Umfang auch Psychotherapie und psychosoziale Interventionen. Jedoch ist keine der Behandlungen als kausale Therapie von genetischer Adipositas zu verstehen, sondern lediglich als unterstützende Maßnahme die auch bestehen bleibt, bei Anwendung einer kausalen Therapie. In diesem Sinne geht das pharmazeutische Unternehmen davon aus, dass Setmelanotide keine der derzeit angewandten unterstützenden Behandlungen ersetzen wird und diese nicht als Therapiealternative oder Vergleichstherapie für Setmelanotide einzustufen ist.

Auch qualifizieren sonstige in Deutschland verfügbare Abmagerungsmittel nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich nicht als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet und in Folge nicht als Vergleichstherapie für Setmelanotide im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die klinische Wirkung von in Deutschland verfügbaren Abmagerungsmitteln mit einem zentralen oder peripheren Wirkmechanismus ist vernachlässigbar und nicht dauerhaft. Die einzelnen Präparate sind daher grundsätzlich von

einer Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung ausgeschlossen und als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet auszuschließen. Mit dem im Jahr 2018 erstmals in Deutschland zugelassenen Arzneimittel Myalepta® mit dem aktiven Wirkstoff Metreleptin steht erstmals in Deutschland eine humane rekombinante Leptin-Substitutionstherapie zur Verfügung, die in der wissenschaftlichen Literatur als mögliche zukünftige kausale Therapie für Patienten mit genetisch bedingtem Leptinmangel (angeborenem Leptinmangel) diskutiert wird. Myalepta® wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet [49] und ist im zugelassenen Anwendungsgebiet als Praxisbesonderheit verfügbar [50]. Myalepta® verfügt jedoch im hier betrachteten Anwendungsgebiet über keine Zulassung.

Ebenso sind nicht-medikamentöse Behandlungen im betrachteten Anwendungsgebiet bei Patienten mit schwerer Adipositas aufgrund einer POMC- oder LEPR-Defizienz ab 6 Jahren als mögliche Vergleichstherapie auszuschließen. Bariatrische Operationen werden in der wissenschaftlichen Literatur, in Behandlungsleitlinien und der medizinischen Praxis als eine Behandlungsmöglichkeit diskutiert, wenn verfügbare konservative Behandlungsmöglichkeiten zu keinem nachhaltigen und ausreichenden Gewichtsverlust führen. Ihr Stellenwert in der Versorgung der betroffenen Patienten in der GKV ist auch nach Jahren intensiver Diskussion jedoch weiterhin umstritten und aktuell Gegenstand weiterer Untersuchungen im Rahmen eines zukünftigen strukturierten Disease-Management-Programms (DMP) und Versorgungsforschungs-Projekten des Gemeinsamen Bundesausschuss. Verfügbare medizinische Erkenntnisse unterstützen jedoch die Feststellung, dass für Kinder und Jugendliche bariatrische Operationen grundsätzlich keine zweckmäßigen Therapien sind, sondern vielmehr hochriskante Behandlungsoptionen sind, die auch mit langfristigen metabolischen Komplikationen und Entwicklungsstörungen assoziiert sein können.

Auf Basis der vorgelegten Evidenz und Einschätzung der derzeit verfügbaren Therapieoptionen ergibt sich die Schlussfolgerung, daß die verfügbaren Therapieoptionen und sonstige unterstützende Maßnahmen nicht als Therapien zur Behandlung einer genetischen Adipositas und Kontrolle von Hyperphagie einzustufen sind, sondern der Unterstützung und Begleitung der Patienten dienen. Den betroffenen Patienten ist es aufgrund der kausalen genetischen Ursache der Erkrankung und daraus resultierend dem Auftreten von Hyperphagie und ausgeprägtem Nahrungssuchverhalten keine Möglichkeit gegeben ist, einzelne Komponenten konservativer Therapien zur Gewichtsreduktion (Verhaltensänderung, Ernährungsverhalten, Bewegung) erfolgreich anzuwenden umso zu einer Linderung der Hyperphagie und zu einer dauerhaften und klinisch relevanten Gewichtsreduktion zu gelangen. Wir sind daher zusammenfassend der Überzeugung, dass in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus dem 5. Kapitel § 6 VerfO Setmelanotide als Solist einzustufen und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotide keine Vergleichstherapie bestimmt werden kann.

In ihrer Gesamtheit unterstützt die wissenschaftliche Literatur die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmens, dass für Patienten im Anwendungsgebiet von Setmelanotide

keine Behandlungen verfügbar sind, bzw. patientenindividuell angewandte Maßnahmen nachweislich ohne Wirkung bleiben. In diesem Sinne ist davon auszugehen, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC unbesetzt ist und dass eine solche Therapie keine Wirkung hat.

Setmelanotide und verfügbare Behandlungsoptionen

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Setmelanotide mit dem geplanten Anwendungsgebiet POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas gab es keine medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, die eine Linderung der Symptome der Erkrankung und eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten gewährleisteten. Das fast vollständige Fehlen einer Diskussion von genetisch verursachten Formen von Adipositas im Allgemeinen und POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas im Besonderen in Behandlungsleitlinien und auch das Fehlen von Therapieempfehlungen in Behandlungsleitlinien unterstreichen die Sonderstellung des angestrebten Anwendungsgebietes für Setmelanotide. Die fehlenden Handlungsoptionen für behandelnde Ärzte wird auch am Beispiel sich stetig wiederholenden Verordnungen von nicht-medikamentösen und unterstützenden Interventionen sichtbar, die sich mitunter über einen sehr langen Zeitraum erstrecken, obwohl keine nachhaltige Linderung der Symptome der Erkrankung und Verbesserung der Lebensqualität festzustellen ist. Es erscheint vielmehr so, dass die verordneten Maßnahmen einzig dem Zweck dienen, die betroffenen Patienten in Fragen der allgemeinen Lebensführung und bei auftretenden Lebenskrisen zu unterstützen, nicht jedoch um eine Linderung von Krankheitssymptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Dieser Schlussfolgerung trägt auch der G-BA Rechnung indem er in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV feststellt, dass: „Die Evidenz für das geplante Anwendungsgebiet „POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas ist sehr limitiert“ und weiterhin feststellt, dass nicht sicher ist, ob allgemeine Empfehlungen zu Behandlungen von genetischen Erkrankungen die mit Adipositas assoziiert sind, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, inkludieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die in der wissenschaftlichen Literatur verfügbaren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz im betrachteten Anwendungsgebiet sind äußerst begrenzt und erlauben lediglich eine grobe Schätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet in Deutschland. Umfassende populationsbasierte Studien zur Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz) und der Versorgungssituation im Anwendungsgebiet sind weder für Deutschland noch für andere europäischen Länder verfügbar. Dies ist sicherlich auf die insgesamt sehr geringe Patientenzahl zurückzuführen aber auch auf die Tatsache, dass für eine sichere Diagnose ein bestätigender molekulargenetischer Test erforderlich ist.

Für eine Schätzung der Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet liegen Daten von Orphanet [4,5] der wissenschaftlichen Literatur [20,31] und einer von Rhythm vorgenommenen Schätzung der Patientenzahl auf Basis einer systematischen Literaturrecherche [51], vor. Die Gesamtheit der verfügbaren und berücksichtigten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz im betrachteten Anwendungsgebiet sind zusammenfassend in Tabelle 3-4 dargestellt.

Orphanet gibt für POMC-Mangel und LEPR-Mangel mit dem ICD-10 Code E66.8 eine Prävalenz von < 1 pro eine Million aus, was einer Prävalenz von < 0,01 je 10.000 entspricht. Für LEPR-Defizienz sind keine Angaben von Orphanet verfügbar.

Kleinendorst [20] berichtete auf Basis eines systematischen Literaturreviews zum Krankheitsbild biallelischem LEPR-Mangel im Zeitraum von 1998 bis 2019 eine Prävalenz von 1,34 pro eine Million (95% CI: 0,95 – 1,72) und leiten daraus eine Gesamtzahl von insgesamt ca. 998 Patienten für Europa ab. Hiervon abweichend geht v. Schurbein [31] in einer Schätzung von weniger als 100 Patienten mit LEPR Mangel weltweit aus.

Tabelle 3-4: Prävalenz für POMC- und LEPR-Mangel

Quelle	POMC-Mangel ¹	LEPR-Mangel ¹	Sonstige Angaben
Orphanet [4,5]	< 0,01 je 10.000	< 0,01 je 10.000	-
Kleinendorst [20]	nv	0,0134 je 10.000	998 Patienten in Europa
von Schurbein [31]	nv	nv	LEPR-Defizienz: <100 Pat weltweit
Rhythm Pharmaceuticals [51]	0,009 je 10.000	0,009 je 10.000	PCSK1: <0,001 je 10.000
¹ Angaben normiert je 10.000 nv: nicht verfügbar			

Eine von Rhythm im Februar 2021 durchgeführte und einer von Rhythm vorgenommenen Schätzung der Patientenzahl auf Basis einer systematischen Literaturrecherche [51] hat für Europa insgesamt 384 Patienten im Anwendungsgebiet von Setmelanotide identifiziert, was bei einer Gesamtbevölkerung von ca. 450 Millionen in allen Staaten der Europäischen Union einer

Prävalenz von ca. 0,009 je 10.000 entspricht. Insgesamt wurden 166 Patienten (0,004 je 10.000) mit POMC-Mangel, 194 Patienten (0,004 je 10.000) mit LEPR-Mangel und 24 Patienten ($<0,001$ je 10.000) mit PCSK1-Mangel identifiziert. Die aus dieser Untersuchung resultierende Prävalenz ist in ihrer Größenordnung vergleichbar mit verfügbaren Angaben von Orphanet und Kleinendorst.

In Zusammenhang mit dem Orphan Drug Verfahren für Setmelanotide zur Behandlung von POMC- und LEPR Mangel geht die EMA von einem oberen Grenzwert für die Prävalenz von jeweils $<0,1$ je 10.000 für jede der beiden betrachteten Patientengruppen aus [52,53]. Weiter führt die EMA aus, dass dieser Grenzwert äquivalent ist zu einer Gesamtzahl Patienten in der Europäischen Union von < 5.000 Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und somit unterhalb des Grenzwertes für die Erteilung eines Orphan-Status von 5 je 10.000 Personen. Aufgrund eines fehlenden wissenschaftlichen Quellenverweises für die berücksichtigten Annahmen zur Prävalenz ist das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass die berücksichtigten Annahmen nicht als Schätzung der Patientenzahl zu verstehen sind, sondern lediglich als ein theoretischer Grenzwert in Zusammenhang mit der Erteilung eines Orphan Status. Die von der EMA vorgebrachte Annahme zur maximalen Patientenzahl in der EU wird daher nicht bei der Bestimmung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet berücksichtigt.

Aufgrund der bestehenden Aussageunsicherheit, die sich durch die wenigen verfügbaren Quellen und bestehende methodische Unterschiede zwischen den berücksichtigten Untersuchungen ergeben, wird in der vorgelegten Nutzenbewertung eine Spanne (Minimum - Maximum) für die Prävalenz von POMC- und LEPR- Defizienz berücksichtigt. Hierbei wird als unterer Grenzwert die Angabe zur Prävalenz von Orphanet berücksichtigt. Als oberer Grenzwert wird das doppelte des unteren Grenzwertes berücksichtigt um sicherzustellen, dass die Anzahl Patienten, die für eine Behandlung mit Setmelanotide in Frage kommen, nicht unterschätzt wird. Die hieraus resultierenden Spannen für die Prävalenz im Anwendungsgebiet sind wie folgt definiert:

- Unterer Grenzwert: 0,01 je 10.000 jeweils für POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas.
- Oberer Grenzwert: 0,02 je 10.000 jeweils für POMC/PCSK1-Mangel Adipositas und LEPR-Mangel Adipositas

Medizinische Experten weisen jedoch darauf hin, dass sowohl der angenommene untere als auch der angenommene obere Grenzwert eine Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl sein könnten. Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag der qualifizierten Behandlungszentren in Deutschland lassen vermuten, dass die tatsächliche Patientenzahl deutlich unter der genannten Spanne von 0,01 bis 0,02 je 10.000 und der in Tabelle 3-5 genannten Patientenzahl liegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Verfügbare Daten zum Krankheitsbild sowie zur Prävalenz und Inzidenz von POMC- (inkl. PCSK1) und LEPR-Mangel Adipositas weisen nicht auf eine mögliche Änderung der Prävalenz im betrachteten Anwendungsgebiet hin. Ebenso wird auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland im 5-Jahres Zeitraum von 2021 bis 2025 lediglich ein geringfügiger Anstieg der Bevölkerung von 83,500 Millionen in 2021 auf 83,700 Millionen (+0,24%) im Jahr 2025, erwartet [54]. In Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Setmelanotide wird daher angenommen, dass die ermittelten Spannen von jeweils 0,01 bis 0,02 je 10.000 im betrachteten 5-Jahreszeitraum von 2022 bis 2026 keine Änderung erfahren werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Patientengruppe und Teilpopulation	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Setmelanotide	POMC- (inkl. PCSK1) und LEPR-Defizienz	158 – 316	140 – 280
	POMC- (inkl. PCSK1)	79 – 158	70 – 140
	LEPR	79 – 158	70 – 140
Quelle: Rhythm, eigene Darstellung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz von POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und auf die Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hochgerechnet. Die Anzahl der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende GKV Patienten im Anwendungsgebiet von Setmelanotide beträgt insgesamt 140 bis 280 Patienten. Hierbei entfallen zu gleichen Teilen 70 bis 140 Patienten auf POMC- (inkl. PCSK1) und auf LEPR-Mangel Adipositas (Tabelle 3-5). Die in der Berechnung berücksichtigte Spanne (min-max) beträgt 0,01 bis 0,02 je 10.000, die Herleitung der Berechnungen ist nachfolgend in Tabelle 3-6 dargestellt. Angemerkt werden sollte, dass die aus der wissenschaftlichen Literatur abgeleitete Patientenzahl möglicherweise eine Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl im Anwendungsgebiet darstellt.

Auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland wird für das Jahr 2021 eine Gesamtbevölkerung von 83,500 Millionen Personen erwartet [54]. Die Anzahl der Personen im Alter von 6 Jahren und älter die grundsätzlich für eine Behandlung mit Setmelanotide in Frage kommen betrug im Jahr 2021 78,70 Millionen (94,25%). Von einer Behandlung ausgeschlossen sind 4,80 Millionen (5,75%) im Alter von Geburt bis unter 6 Jahren.

Berücksichtigt man weiterhin einem Versichertenanteil mit Vollversicherung in der GKV versus PKV von 89,35% versus 10,65% [GKV-SV] ergibt sich eine Gesamtzahl von 70,318 Millionen Versicherten in der GKV, die für eine Behandlung mit Setmelanotide in Frage kommen [55]. Die verbliebenen 8,382 Millionen Versicherte und Beihilfempfänger in der PKV kommen nicht für eine Behandlung mit Setmelanotide zu Lasten der GKV in Frage.

Auf Basis der Annahmen zur Prävalenz im Anwendungsgebiet ergibt sich für Deutschland eine Spanne von 158 (unterer Grenzwert) bis 316 (obere Grenzwert) Patienten im Anwendungsgebiet, die sich zu gleichen Teilen zwischen POMC-(inkl. PCSK1) und LEPR-Mangel Adipositas aufteilen (Tabelle 3-6). Die hieraus für die GKV resultierende Spanne beträgt 140 (unterer Grenzwert) bis 280 (obere Grenzwert) Patienten im Anwendungsgebiet, die sich zu gleichen Teilen zwischen POMC-(inkl. PCSK1) und LEPR-Mangel Adipositas aufteilen (Tabelle 3-6). Für alle weiteren Berechnungen wird grundsätzlich angenommen, dass alle diagnostizierten Patienten im Anwendungsgebiet behandlungsbedürftig sind und mit Ausnahme von Setmelanotide keine sonstigen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen.

Tabelle 3-6: Herleitung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Variablen	Anzahl
Gesamtpopulation Deutschland 2021 (100%)	83.500.000
Altersgruppe: Geburt bis unter 6 Jahre (5,75%)	4.800.000
Altersgruppe: Kinder ab 6 Jahre, Heranwachsende und Erwachsene (94,25%)	78.700.000
GKV und PKV Versicherte (alle Personen ≥ 6 Jahren)	78.700.000
GKV Versicherte (89,35%)	70.318.000
PKV Versicherte (10,35%)	8.382.000
Prävalenz POMC-, incl. PCSK1-, und LEPR-Mangel - gesamt	0,02 – 0,04 je 10.000
Prävalenz POMC-, inklusive PCSK1-Mangel	0,01 – 0,02 je 10.000
Prävalenz LEPR-Mangel	0,01 – 0,02 je 10.000
Zulassungspopulation für Setmelanotide - gesamt	
POMC-, incl. PCSK1-, und LEPR-Mangel	158 - 316
POMC-, inklusive PCSK1-Mangel	79 - 158
LEPR-Mangel	79 - 158
Zulassungspopulation für Setmelanotide - GKV versichert, gesamt	
POMC-, incl. PCSK1-, und LEPR-Mangel	140 – 280
POMC-, inklusive PCSK1-Mangel	70 - 140
LEPR-Mangel	70 - 140
Quellen: Rhythm, eigene Darstellung	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Patientengruppe	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl Patienten in der GKV
Setmelanotide	POMC- (inkl. PCSK1) Mangel Adipositas	Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene	beträchtlich	70 – 140
Setmelanotide	LEPR-Mangel Adipositas	Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene	gering	70 - 140
Quellen: Rhythm, eigene Darstellung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen wird für alle Patienten in der Zulassungspopulation von Setmelanotide in Anspruch genommen. Setmelanotide ist die erste und einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet. Für die betroffenen Patienten sind keine sonstigen wirksamen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen verfügbar.

Für Kinder ab 6 Jahren, Heranwachsende und Erwachsene mit POMC- (inkl. PCSK1) Mangel wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht. Für Kinder ab 6 Jahren, Heranwachsende und Erwachsene mit LEPR-Mangel wird ein geringer Zusatznutzen beansprucht. Für beide Patientengruppen wird eine Spanne von 70 bis 140 GKV Versicherten angenommen, die für eine Behandlung mit Setmelanotide zu Lasten der GKV in Frage kommen

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

*Wenn eine (hier **optionale**) **systematische bibliografische Literaturrecherche** durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschreibung der Erkrankung und Ursache der Erkrankung erfolgte anhand relevanter Leitlinien zu Adipositas und medizinischer Fachliteratur zu monogenen Formen der Adipositas. Literaturdatenbanken und Websites wurde nach Artikeln durchsucht, die die Belastung durch die Erkrankung und die Behandlungspraxis bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten beschreibt. Die Zielpopulation für die Anwendung von Setmelanotide wurde anhand der relevanten Angaben in der deutschen Fassung der SmPC charakterisiert. Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Publikationen zugrunde (siehe Abschnitt 3.2.7). Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern, anhand des Informationsgehaltes zur Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet. Weiterhin wurden öffentliche Datenquellen händisch nach Patientenzahlen in Deutschland durchsucht. Für die Herleitung der Patientenzahl im relevanten Anwendungsgebiet wurden Angaben zur Gesamtpopulation in Deutschland im Jahr 2021, aufgeteilt nach Altersstufen, des Statistik-Portals DeStatist des Statistischen Bundesamtes verwendet und anhand der verfügbaren Prävalenzdaten die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation errechnet. Die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV basierte auf Angaben des GKV Spitzenverbandes zur Gesamtzahl der GKV Versicherten im Jahr 2020.

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl stellte sich die Datenerhebung zur Inzidenz und Prävalenz als schwierig dar, da nur wenige Studien mit aussagefähigen Angaben zur Epidemiologie identifiziert werden konnten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Berthoud H-R, Münzberg H & Morrison CD. Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology* 2017;152, 1728–1738
2. Berthoud H-R, Morrison CD & Münzberg H. The obesity epidemic in the face of homeostatic body weight regulation: what went wrong and how can it be fixed. *Physiology & Behavior* 2020; 222, 112959
3. Kilgore WDS & Yurgelun-Todd DA 2005. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. *Development Psychobiology* 2005; 47, 377-397.
4. 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. Zugriff: 19. April 2022.
5. 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_Disease_Search_diseaseGroup=66628&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-deficiency&title=Obesity%20due%20to%20congenital%20leptin%20deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10886&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=66628&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Obesity-due-to-congenital-leptin-deficiency&title=Obesity%20due%20to%20congenital%20leptin%20deficiency&search=Disease_Search_Simple). Zugriff 19. April 2022.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID-SE. 2022. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Terminologien/Alpha-ID-SE/_node.html. Zugriff 19. April 2022.
7. Heymsfield SB, Avena NM, Baier L et al. Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. *Obesity* 2014; 22, S1-S17
8. 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.
9. Robert Koch Institut. KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt und Kohortenanalysen. *J. Health Monitoring* 2018; 3, 1-151. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo>

[wnloads/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?_blob=publicationFile](#)

10. 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
11. 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
12. Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, et al. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus*. 2017;9(7):e1435. 2
13. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N et al. Molecular aspects of weight regulation. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 2013; 110, 338-344. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673040/>. Zugriff:
14. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sorensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):29-40.
15. Myers MG and Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature* 2012; 491, 367-363
16. Roh E and Kim M-S. Brain regulation of energy metabolism. *Endocrinol Metab* 2016; 31, 519-524
17. 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>
18. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. Apr 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf. Zugriff 19. April 2022.
19. 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.
20. Kleinendorst L, van Haelst MM & van den Akker ELT. Genetics of obesity. In: Igaz P & Patocs A (eds). *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes*. Experientia Supplementum 111. Springer Nature Switzerland AG 2019.
21. van der Klaauw, AA, Farooqi IS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. *Cell* 2015;161:119-132.
22. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D., *Clin Sci (Lond)*. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. 2016 Jun 1;130(12):943-86

23. Farooqi IS, Keogh JM, Giles SH et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine* 2003; 348, 1085-1095
24. Tao Y-X. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010;31(4):506–543
25. Yeo GSH, Chao DHM, Siebert 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>
26. Montague CT et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387, 903-908
27. Jackson RS et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genetics* 1997; 16, 303-306
28. Clement K et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392, 398-401
29. Krude, H., Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M. Z., Theunissen, P., Mullis, P. E., Gruters, A. (2003). Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4633-40
30. Clark AJL. 60 years of POMC. The proopiomelanocortin gene: discovery, deletion and disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2016; 56, T27-T37.
31. von Schnurbein J & Wabitsch M. Monogene Adipositas. *Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen. Medizinische Genetik* 2017; 29, 348-359
32. Hinney A, Herrfurth N, Schonhop L et al. Genetik und Epigenetik der Adipositas. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2015; 2, 154-158
33. Herrmann G, Wabitsch M, v. Schnurbein et al. Monogene Formen der Adipositas beim Menschen. *Adipositas* 2018; 4, 162-167.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-036. 29. April 2021.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang 2021-B-036 Setmelanotide. April 2021.
36. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Nr. 050-002. 2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-0021_S3_Therapie-Praevention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf. Zugriff 19. April 2022.

37. World Health Organization (WHO). Body Mass Index – BMI. 2022. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Zugriff 7. April 2022.
38. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff 7. April 2022.
39. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde 2001; 149, 807-818.
40. Evidera PPD. Systematic literature review to support the G-BA submission of setmelanotide for the treatment of obesity due to LEPR or POMC/PCSK1 deficiency. EVA-29398-01, Version 2.0. April 8 2022.
41. Wabitsch M, Farooqi S, Flück CE et al. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR deficiency and the impact of setmelanotide.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obesity: identification, assessment and management. 02.2021. London (UK). 2014. URL:
43. Wharton S, Lau DCW, Vallis M et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. Canadian Medical Association Journal (CMAJ) 2020; 192, E875-E891.
44. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric obesity-assessment treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102, 709-757. URL: <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/pediatric-obesity>. Zugriff 22. März 2022
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 9. April 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2793/AM-RL_2022-02-17_iK-2022-04-09_AT-08-04-2022-B2.pdf. 19. April 2022
46. 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). 6. April 2022. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-723/AM-RL-II-Life%20style-2022-04-06.pdf> Zugriff 19. April 2022.
47. Trier C, Hollensted M, Schnurr TM. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. International Journal of Obesity 2021; 45, 66-76
48. Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, Toschke AM, Brumm H, Biebertmann H, et al. Lifestyle intervention in obese children with

variations in the melanocortin 4 receptor gene. Obesity. 2009;17:382–9

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Metreleptin (Liposystrophie). 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/391/>
50. GKV Spitzenverband. Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Wirkstoff Metreleptin (Myalepta®). 2019. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_922945.jsp
51. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Natural History Report.
52. 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. EMA/COMP/446373/2016. 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. Zugriff: 19. April 2022.
53. 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. Zugriff 19. April 2022.
54. DeStatis. Statistisches Bundesamt. 14. Koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 – 2060. 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2022&b=1992>. Zugriff: 2. April 2022
55. GKV Spitzenverband. Mitglieder und Versicherte GKV-PKV. 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q4/300dpi_9/GKV-Kennzahlen_MitgliederVersicherte_2021_300.jpg.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Setmelanotide	Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	Nicht bestimmt		
Quelle: EMA SmPC Setmelanotide [1], G-BA Niederschrift Beratung [2] Die Behandlung mit Setmelanotide ist dauerhaft. Aufgrund der patientenindividuell sehr unterschiedlichen Zusammensetzung von BSC besteht keine Möglichkeit, die Behandlung, den Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer sinnvoll zu bestimmen. <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Verabreichung von Setmelanotide erfolgt einmal täglich (OD) und sollte für alle Patienten der Zulassungspopulation an 365 Tagen im Jahr erfolgen [1]. Es sind keine weiteren Vorgaben zu beachten.

Als “Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [2]. Für die Bestimmung von BSC ist weiterhin die Arzneimittel-Richtlinie Anlage II (Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V: Lifestyle Arzneimittel) zu beachten [3]. Wie in Abschnitt 3.2 anhand von Behandlungsleitlinien und Fallbeschreibungen ausgeführt, erhalten die betroffenen Patienten ab frühester Kindheit unterschiedliche Interventionen sowie unterstützende Maßnahmen, deren Häufigkeit und Verabreichungsschema patientenindividuell unterschiedlich ist. Hierzu gehören neben Behandlungen von Begleiterkrankungen (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) auch allgemeine unterstützende Maßnahmen, Coaching, Psychotherapie sowie Maßnahmen zur Verhaltensänderung, Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie. Aufgrund von patientenindividuell sehr unterschiedlichen Anforderungen an BSC und patientenindividuell unterschiedlichen Zusammensetzungen von BSC besteht keine Möglichkeit den Behandlungsmodus und die Anzahl Behandlungen sinnvoll zu bestimmen. Auch ist im

Interesse eines integrierten Behandlungskonzeptes davon auszugehen, dass alle Interventionen und unterstützende Maßnahmen auch bei Behandlung mit Setmelanotide patientenindividuell fortgeführt werden. Wie in Abschnitt 3.1 ausgeführt, ist das pharmazeutische Unternehmen daher grundsätzlich der Auffassung, dass keine der verfügbaren Interventionen und unterstützenden Maßnahmen eine Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten und im Anwendungsgebiet keine BSC bestimmt werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Setmelanotide	Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	kontinuierlich	365 (365 Einzeldosen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung		Nicht bestimmt
Quelle: EMA SmPC Setmelanotide [1], G-BA Niederschrift Beratung [2] Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ¹	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Setmelanotide Behandlungsjahr 1	Kinder ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	365	0,5 mg OD (Wochen 1 - 2) 1 mg OD (Wochen 3 – 5) 2 – 2,5 mg OD (Wochen 6 - 52)	7 mg 21 mg 658 – 822,5 mg Gesamt: 686 – 850,5 mg
Setmelanotide Folgejahre			2 – 2,5 mg OD (Wochen 1 – 52)	730 – 912,5 mg Gesamt: 730 – 912,5 mg
Setmelanotide Behandlungsjahr 1	Heranwachsende ab 12 Jahren und Erwachsene mit Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	365	1 mg OD (Wochen 1 – 2) 2 mg OD (Woche 3) 2 – 3 mg OD (Wochen 3 – 52)	14 mg 14 mg 686 – 1.029 mg Gesamt: 714 – 1.057 mg
Setmelanotide Folgejahre			2 – 3 mg OD (Wochen 1 – 52)	730 – 1.095 mg Gesamt: 730 – 1.095 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Wie Setmelanotide			Nicht bestimmt
Quelle: EMA SmPC Setmelanotide [1], G-BA Niederschrift Beratung [2] Das für die Berechnung des Jahresverbrauchs berücksichtigte Titrationsschema ist zugelassen zur Verwendung von Kindern ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren für Heranwachsende ab 12 Jahren und Erwachsene.. Für die Berechnung erfolgt keine Anpassung für pädiatrische Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 3-11: Titrationsschema und Dosisanpassung für Setmelanotide für Kinder im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und Erwachsene sowie Kinder ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren

Behandlungswoche	Tagesdosis	Injiziertes Volumen
Titrationsschema für Kinder im Alter von 12 Jahren und älter und Erwachsenen		
Woche 1 – 2	1 mg OD	0,1 ml OD
Woche 3 und Folgewochen	2 mg OD	0,2 ml OD
Dosis falls die verabreichende Dosierung nicht ausreichend ist und Setmelanotide gut toleriert wird.	2,5 mg OD	0,25 ml OD
Dosis falls die verabreichende Dosierung nicht ausreichend ist und Setmelanotide gut toleriert wird.	3 mg OD	0,3 ml OD
Titrationsschema für Kinder im Alter von 6 Jahren und unter 12 Jahren		
Woche 1 – 2	0,5 mg OD	0,05 ml OD
Woche 3 – 5	1 mg OD	0,1 ml OD
Woche 6 und Folgewochen	2 mg OD	0,2 ml OD
Dosis falls die verabreichende Dosierung nicht ausreichend ist und Setmelanotide gut toleriert wird.	2,5 mg OD	0,25 ml OD
Dosis falls die verabreichende Dosierung nicht ausreichend ist und Setmelanotide gut toleriert wird.	3 mg OD	0,3 ml OD
Quelle: EMA SmPC Setmelanotide [1]		

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Setmelanotide wurde auf Basis der Angaben zum Titrationsschema in der Fachinformation bestimmt [1]. Entsprechend den unterschiedlichen Vorgaben aus der Fachinformation für erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und für Kinder und Jugendliche von 6 bis <12 Jahren wird der Jahresverbrauch pro Patient für beide Patientengruppen getrennt dargestellt (Tabelle 3-1). Weiterhin wird der Jahresverbrauch pro Patient für das erste Behandlungsjahr und Folgejahre getrennt dargestellt. Das zugrundeliegende Titrationsschema aus der Fachinformation ist in Tabelle 3-11 für beide Patientengruppen tabellarisch dargestellt.

Der Verbrauch für Setmelanotide pro Patient ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren beträgt im ersten Behandlungsjahr 686 mg (min) bis 850,5 mg (max) und ist abhängig davon, ob die behandelten Patienten ab Behandlungswoche 6 2 mg (untere Grenze) oder 3 mg (obere Grenze) erhalten. Durch den Wegfall der anfänglichen Titrationsphase von 5 Wochen Dauer beträgt der Jahresverbrauch pro Patient für das zweite Behandlungsjahr und für alle Folgejahre 730 mg (untere Grenze) bis 912,5 mg (obere Grenze).

Der Verbrauch für Setmelanotide pro Patient ab 12 Jahren beträgt im ersten Behandlungsjahr 714 mg (min) bis 1.057 mg (max) und ist abhängig davon, ob die behandelten Patienten ab Behandlungswoche 3 2 mg (untere Grenze) oder 3 mg (obere Grenze) erhalten. Durch den Wegfall der anfänglichen Titrationsphase von 3 Wochen Dauer beträgt der Jahresverbrauch pro Patient für das zweite Behandlungsjahr und alle Folgejahre 730 mg (untere Grenze) bis 1.095 mg (obere Grenze).

Zur Vereinfachung der weiteren Berechnungen und um eine mögliche Unterschätzung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Verbindung der anfänglichen Titrationsphase zu vermeiden, wird nachfolgend die maximale Spanne des Jahresverbrauchs ab dem zweiten Behandlungsjahr einheitlich für alle Patienten (ohne Berücksichtigung der Altersgruppe) im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Diese beträgt 730 mg (untere Grenze) bis 1.095 mg (obere Grenze) pro Patient und pro Jahr (PPPY). Für eine Verabreichung der ermittelten Dosisspanne von 730 bis 1.095 mg PPPY sind 73 (untere Grenze) bis 110 Flaschen (obere Grenze) mit Setmelanotide mit jeweils 10mg aktivem Wirkstoff erforderlich. Für die Berechnung wird davon ausgegangen, dass kein Verwurf zu berücksichtigen ist.

Die berücksichtigten Annahmen zur Berechnung des Jahresverbrauchs sind in Übereinstimmung mit weiteren Angaben zur Verordnung von Setmelanotide in der SmPC [1]. Verschreiber sollten in regelmäßigen Abständen eine Verordnung mit Setmelanotide überprüfen. Ebenso sollte bei Kindern in der Wachstumsphase welche Setmelanotide erhalten, die Auswirkung des Gewichtsverlustes auf das Wachstum und Reifung beobachtet werden. Patienten, welche eine Verabreichung Setmelanotide verpassen, sollten mit dem normalen Behandlungsschema fortfahren. Eine Behandlung mit Setmelanotide kann so lange fortgesetzt werden, wie das Nutzen-Risiko Verhältnis der Behandlung positiv ist. Der angestrebte Gewichtsverlust und die Kontrolle des Hungers bei Verabreichung von Setmelanotide kann solange erhalten werden, wie eine ununterbrochene Behandlung mit Setmelanotide besteht. Bei Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung mit Setmelanotide oder einer nachlassenden Compliance der Patienten, ist eine Rückkehr der Symptome einer POMC- und LEPR-Mangel Adipositas zu erwarten.

Setmelanotide wird immer subkutan (sc) injiziert. Die Verabreichung erfolgt einmal täglich (OD, once daily) und immer morgens und unabhängig vom Zeitpunkt der Mahlzeiten um eine maximale Reduktion des Hungers während der Aufwachphase zu erreichen. Vor Beginn der initialen Behandlungsphase sollten die betroffenen Patienten von ihren behandelnden Ärzten zur subkutanen Injektionstechnik trainiert werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Setmelanotide (10mg/1ml)	€ 3.381,10 ¹	€ 3.186,83 (€ 1,77 ^{1,2} ; € 192,50 ^{1,3})
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care		Nicht bestimmt
Quellen: ¹ Lauer Taxe online [4], ² Rabatt nach § 130 SGB V [5], ³ Rabatt nach § 130a SGB V [5]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten pro Packung (10mg/1ml) für das zu bewertende Arzneimittel Setmelanotide berücksichtigen den Apothekenabgabepreis (AVP), der zum Zeitpunkt der erstmaligen Markteinführung am 1. Juni 2022 der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA GmbH) gemeldet wurde [4]. Für die Berechnung der Kosten je Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde der Apothekenabschlag in Höhe von € 1,77 je Packung gemäß § 130 SGB V und der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises (HAP) gemäß § 130a SGB V berücksichtigt [5]. Der in Tabelle 3-12 dargestellte Apothekenverkaufspreis (AVP) von € 3.381,10 je Packung mit 10mg aktiven Wirkstoff Setmelanotide entspricht einem Herstellerabgabepreis (HAP) je Packung von € 2.750,00 je Packung. Hierbei orientiert sich der Herstellerabgabepreis in Deutschland am Herstellerabgabepreis in den USA von \$ US 3.300,00 je Packung Setmelanotide (10mg/1ml). Die Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte pro Packung Setmelanotide betragen € 3.186,83.

Gemäß § 35a SGB V Abs 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Unabhängig davon ist es aufgrund der großen, patientenindividuellen Variabilität von unterstützenden Maßnahmen nicht möglich, sinnvolle Angaben zu den möglichen Kosten anzugeben. Darüber hinaus ist das pharmazeutische Unternehmen der Auffassung, dass "Best Supportive Care" zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht sinnvoll bestimmt werden kann, da keine der identifizieren und ggf. zur Unterstützung der betroffenen Patienten angewandten Interventionen den genannten Anforderungen entsprechen (siehe Abschnitt 3.1 von Modul 3).

Dies berücksichtigend werden in den nachfolgenden Abschnitten von Modul 3 Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht diskutiert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Setmelanotide	Gemäß Zulassung	OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm PZN: P 04 051 388	1	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf Basis der vorliegenden Fachinformation für Setmelanotide [1] ergeben sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen. Für die Injektion von Setmelanotide ist für jeden Tag eine neue Feindosierungsspritze erforderlich. Hierfür wird das Produkt OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm mit der PZN Nummer P 04 051 388 berücksichtigt [6]. Bei einem angenommenen Verbrauch von einer Spritze pro Tag ergibt sich ein Verbrauch von 365 Spritzen pro Jahr. Die verfügbare Packungsgröße für OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm ist 100 so dass insgesamt 4 Packungen pro Patient pro Jahr verbraucht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm. Packungsgröße 100. PZN: P 04 051 388	€ 23,60
Quelle: Fischer Lauer Taxe online 4.0 [6]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für eine Packung OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm mit 100 Spritzen betragen € 23,60 [6].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Setmelanotide	Gemäß Zulassung	OMNICAN F1 ml Fein- dosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm – 4 Packungen je 100 Spritzen. PZN: P 04 051 388	€ 94,40

Pro Patient pro Jahr sind vier Packungen OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm mit jeweils 100 Spritzen erforderlich. Hieraus resultieren Gesamtkosten pro Patient pro Jahr von € 94,40.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten-des Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Setmelanotide (10mg/1ml)	Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas entsprechend der erteilten Zulassung	€ 232.638,59 - € 350.551,30	€ 0,00	€ 94,40	€ 232.732,99 - € 350.645,70
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Wie Setmelanotide	Nicht bestimmt			
Quellen: Rhythm, eigene Berechnung Die berechnete Spanne berücksichtigt im Minimum 73 Packungen Setmelanotide und im Maximum 110 Packungen pro Jahr, die berücksichtigten Kosten pro Packung Setmelanotide sind € 3.186,83. Die Kosten für sonstige GKV Leistungen sind einheitlich € 94,40.					

Für die Berechnung der Therapiekosten pro Patient und Jahr werden die in Tabelle 3-10 dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch, die in Tabelle 3-12 dargestellten Angaben zu den Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte für eine Packung Setmelanotide und die in Tabelle 3-15 dargestellten Kosten für Medizinprodukte berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformationen von Setmelanotide beträgt der Jahresverbrauch 730 mg (Minimum) bis 1.095 mg (Maximum) was einen Verbrauch von 73 (Minimum) bis 110 Packungen (Maximum) mit jeweils 10mg Setmelanotide entspricht. Bei Berücksichtigung von Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte von € 3.186,83 pro Packung Setmelanotide resultieren Jahrestherapiekosten pro Patient zu Lasten der GKV von € 232.732,99 (untere Grenze) bis € 350.645,70 (obere Grenze). Die Berechnung geht von der Annahme aus, dass kein Verwurf zu berücksichtigen ist. Auch gilt die Annahme, dass aufgrund der besonderen Krankheitsschwere kein Therapieabbruch zu berücksichtigen ist. In der Kalkulation berücksichtigt sind vier Packungen OMNISCAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm mit jeweils 100 Spritzen mit Jahrestherapiekosten von € 94,40.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Setmelanotide ist die erste und einzige in klinischen Studien untersuchte, wirksame, sichere und zugelassene medikamentöse Behandlung im betrachteten Anwendungsgebiet. Derzeit patientenindividuell angewandte medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen inklusive Maßnahmen zur Gewichtskontrolle, Ernährungs- und Bewegungsmanagement sowie psychosoziale Unterstützungsleistungen sind aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht als eine geeignete Therapie für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet einzustufen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Angaben verfügbar, die eine sichere Abschätzung des zukünftigen Versorgungsanteils von Setmelanotide erlauben.

Mit Ausnahme von Kontraindikationen gegen den Wirkstoff Setmelanotide, bestehen keine Gegenanzeigen und Warnhinweise, die einzelne Patientengruppen im Anwendungsgebiet von einer Behandlung mit Setmelanotide ausschließen. Es wird daher angenommen, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Setmelanotide in Frage kommen.

Aufgrund des Fehlens von Behandlungsalternativen, der hohen Krankheitslast, Angaben in der Fachinformation zu Warnhinweisen und Gegenanzeigen und der allgemeinen Empfehlung derzeitige Interventionen und unterstützende Maßnahmen fortzuführen wird die Annahme getroffen, dass nach Markteinführung in Deutschland alle Patienten im Anwendungsgebiet eine dauerhafte Behandlung mit Setmelanotide erhalten werden.

Dies vorausgeschickt und aufgrund der erstmaligen Verfügbarkeit einer kausalen, sicheren und wirksamen Behandlung von Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren und erwachsenen Patienten mit POMC/PCKS1- und LEPR-Mangel Adipositas erscheint die Annahme plausibel, dass ab Markteinführung alle Patienten (100%) im Anwendungsgebiet von Setmelanotide erhalten werden. Valide Annahmen zu möglichen Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen mit Setmelanotide, welche einen Therapieabbruch begründen könnten sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Anpassung der Angaben in Abschnitt 3.3.5 zu den Jahrestherapiekosten pro Patienten und Jahr unter Berücksichtigung der Angaben zu Versorgungsanteilen ist nicht erforderlich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus, dem Arzneimittelverbrauch sowie Warnhinweise und Gegenanzeigen wurden der SmPC von Setmelanotide entnommen. Die Preisangaben für Setmelanotide wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Fischer online 4.0, Stand: 1. Juni 2022) entnommen. Die Berechnung der gesetzlichen Rabatte basierte auf § 130 SGB V und § 130a SGB V. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC sind nicht berücksichtigt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. Apr 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree#authorisation-details-section>. Zugriff 26. Jan 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-036. 29. April 2021.
3. 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). 6. April 2022. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-723/AM-RL-II-Life%20style-2022-04-06.pdf> Zugriff 19. April 2022.
4. Lauer Taxe online 4.0 2022. IMCIVREE. Stand 1. Juni 2022. URL <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>. Zugriff 28. Mai 2022
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Stand 9. Dezember 2020. URL: <https://www.buzer.de/gesetz/460/a5459.htm>. Zugriff 7. April 2022.
6. Lauer Taxe online 4.0 2022. OMNICAN F 1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm. Stand 1. Mai 2022. URL <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>. Zugriff 27. April 2022

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Abschnitt 3.4.1. berücksichtigt ausgewählte Angaben aus dem gültigen SmPC von IMCIVREETM [1]. Für weiterführende Informationen wird auf die Fachinformation verwiesen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IMCIVREE sollte von einem Arzt mit Erfahrung im Bereich Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie verordnet und überwacht werden.

Dosierung - Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

Für Erwachsene und Kinder von 12 bis 17 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 1 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn Setmelanotid gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4 SmPC), kann die Dosis nach 2 Wochen auf eine subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 1 SmPC). Wenn die Dosis Eskalation nicht vertragen wird, kann weiterhin die Dosis von 1 mg einmal täglich angewendet werden.

Wenn bei erwachsenen Patienten eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht ist, kann die Dosis auf eine subkutane Injektion von 2,5 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 1 SmPC).

Wenn bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit der subkutanen Injektion von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg erhöht werden, mit einer Höchstdosis von 3 mg einmal täglich (Tabelle 1 SmPC).

Dosierung - Kinder und Jugendliche (Kinder von 6 bis < 12 Jahren)

Für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf 1 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis Eskalation nicht vertragen wird, kann bei Kindern und Jugendlichen weiterhin die Dosis

von 0,5 mg einmal täglich angewendet werden. Wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann nach 2 Wochen die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn mit der subkutanen Injektion von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Dosistitration bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierende Dosis
Wochen 1-2	1 mg einmal täglich	0,1 mg einmal täglich
Ab Woche 3	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich
Quelle: SmPC Setmelanotide [1]		

Tabelle 3-18: Dosistitration für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 12 Jahren [1]

Woche	Tagesdosis	Zu injizierende Dosis
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren		
Wochen 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 mg einmal täglich
Wochen 3-5	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 6	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Quelle: SmPC Setmelanotide [1]		

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die mit Setmelanotid verbundene Gewichtsabnahme und Kontrolle des Hungergefühls können so lange aufrechterhalten werden, wie die Therapie ohne Unterbrechung fortgesetzt wird. Wenn die Behandlung abgesetzt oder das Dosierungsschema nicht eingehalten wird, kehren die Symptome der durch POMC- und LEPR-Mangel bedingten Adipositas zurück.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist das Behandlungsschema mit einmal täglicher Anwendung mit der nächsten geplanten Anwendung in der verordneten Dosis wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf 1 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf 2 mg einmal täglich erhöht werden.

Für Patienten von 6 bis < 12 Jahren mit leichter Nierenfunktionsstörung beträgt die Höchstdosis 2 mg einmal täglich.

Für Patienten ab 12 Jahren kann die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich erhöht werden, wenn ein zusätzlicher Gewichtsverlust gewünscht wird. Wenn die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg einmal täglich erhöht werden (Tabelle 3).

Setmelanotid sollte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Tabelle 3-19: Dosistitration für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Alle Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung		
Woche 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3-5	1,0 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 6	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Patienten über 12 Jahren mit leichter Nierenfunktionsstörung		
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird	2,5 mg einmal täglich	0,25 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich
Quelle: SmPC Setmelanotide [1]		

Leberfunktionsstörung

Setmelanotid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche (< 6 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Setmelanotid bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Setmelanotid ist einmal täglich zu Tagesbeginn (für eine maximale Reduzierung des Hungergefühls während des Wachzeitraums) ohne Berücksichtigung der Essenszeiten zu injizieren. Setmelanotid ist subkutan in das Abdomen zu injizieren, wobei die abdominelle Injektionsstelle täglich zu wechseln ist.

Vor Einleitung der Therapie sind Patienten von dem medizinischen Fachpersonal in der richtigen Injektionstechnik zu unterweisen, um das Risiko für Anwendungsfehler wie Nadelstichverletzungen und unvollständige Dosisgabe zu reduzieren. Vollständige Anweisungen zur Anwendung mit Illustrationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Anweisungen zur Handhabung von IMCIVREE, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolle der Haut

Setmelanotid kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung zu einer generalisierten erhöhten Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Vor und jährlich während der Behandlung mit Setmelanotid sollten den gesamten Körper umfassende Hautuntersuchungen erfolgen, um bereits vorhandene und neue Pigmentläsionen der Haut zu überwachen.

Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck

Herzfrequenz und Blutdruck sollten bei mit Setmelanotid behandelten Patienten im Rahmen der standardmäßigen klinischen Praxis bei jedem Arzttermin (mindestens alle 6 Monate) kontrolliert werden.

Verlängerte Peniserektion

In klinischen Prüfungen zu Setmelanotid wurden spontane Peniserektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, deren Peniserektion länger als 4 Stunden

andauert, sind anzuweisen, sich für eine eventuelle Behandlung eines Priapismus in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Depression

In klinischen Prüfungen wurden bei mit Setmelanotid behandelten Patienten Depressionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit Depressionen sind während der Behandlung mit IMCIVREE bei jedem Arzttermin zu überwachen. Wenn bei Patienten Suizidgedanken oder suizidale Verhaltensweisen auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit IMCIVREE abzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig bewerten. Bei im Wachstum befindlichen Kindern sind die Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung zu bewerten. Der verordnende Arzt sollte das Wachstum (Körpergröße und -gewicht) anhand alters- und geschlechtsspezifischer Wachstumskurven überwachen.

Sonstige Bestandteile

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind bezüglich des potenziellen Risikos zu beraten, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte.

Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber oder Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden, aufgrund des potenziellen Risikos, das von dem sonstigen Bestandteil Benzylalkohol ausgeht, der mit der Zeit akkumulieren und eine metabolische Azidose auslösen könnte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Setmelanotid ein geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Cytochrom-P450 (CYP)-Transportern und Plasmaproteinbindung aufweist.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Setmelanotid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Setmelanotid an trächtige Kaninchen führte jedoch zu einer verminderten Nahrungsaufnahme durch das Muttertier, was wiederum embryofetale Wirkungen nach sich zog (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit IMCIVREE nicht während der Schwangerschaft oder während des Versuchs, schwanger zu werden, begonnen werden, da eine Gewichtsabnahme während der Schwangerschaft den Fötus schädigen könnte.

Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, ein stabiles Gewicht erreicht hat und schwanger wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit Setmelanotid aufrechtzuerhalten, da die nichtklinischen Daten keine Hinweise auf eine Teratogenität ergaben. Wenn eine Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird und aktuell noch an Gewicht verliert, schwanger wird, ist Setmelanotid entweder abzusetzen oder die Dosis zu reduzieren und gleichzeitig eine Überwachung bezüglich der während der Schwangerschaft empfohlenen Gewichtszunahme durchzuführen. Der behandelnde Arzt sollte bei einer Patientin, die mit Setmelanotid behandelt wird, das Gewicht während der Schwangerschaft sorgfältig überwachen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Setmelanotid in die Muttermilch übergeht. In einer nichtklinischen Studie wurde gezeigt, dass Setmelanotid in die Milch säugender Ratten übergeht. Im Plasma gesäugter Jungtiere wurden keine quantifizierbaren Setmelanotid-Konzentrationen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das neugeborene Kind / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IMCIVREE verzichtet werden soll / die Behandlung mit IMCIVREE zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Setmelanotid auf die Fertilität liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ließen nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität schließen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IMCIVREE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hyperpigmentierung (51 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (39 %), Übelkeit (33 %) und Kopfschmerzen (26 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der MedDRA-Konvention der Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert ist: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperpigmentierungs- störungen	Pruritus, Ausschlag, Trockene Haut, Erythem, Hyperhidrose	Hautzyste, Dermatitis, Nagelerkrankung Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung, Asthenie, Schmerz, Schüttelfrost	Brustkorbschmerz, Temperaturintoleranz, Kältegefühl, Wärmegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, abdominale Beschwerden	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben, Hypersalivation
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Hyperästhesie, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Spontane Peniserektion, Erektion erhöht	Sexuelle Erregungsstörung der Frau, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, genitale Hyperästhesie, Ejakulationsstörung, Libido vermindert, Libido gesteigert
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, depressive Verstimmung, Störung der sexuellen Erregung, Schlaflosigkeit	Schlafstörungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Melanozytischer Nävus	Dysplastischer Nävus, Augennävus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	Arthralgie, muskuloskelettale Brustschmerzen die
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Gähnen
Augenerkrankungen		Skleraverfärbung	Okulärer Ikterus
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Quelle: SmPC Setmelanotide [1]			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 39 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (24 %), Jucken an der Injektionsstelle (17 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (11 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (10 %). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und schritten nicht fort oder führten nicht zum Abbruch der Therapie. Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen folgende die Injektionsstelle betreffende Ereignisse: Erythem, Pruritus, Ödem, Schmerzen, Verhärtung, blaue Flecken, Reaktion, Schwellung, Blutung, Überempfindlichkeit, Hämatom, Knötchen, Verfärbung, Erosion, Entzündung, Reizung, Wärme, Atrophie, Trockenheit, Hypertrophie, Ausschlag, Wundschorf, Narbe und Urtikaria.

Hyperpigmentierung

Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 51 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten beobachtet. Dies trat im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn auf, setzte sich für die Dauer der Behandlung fort und klang nach Absetzen der Behandlung ab. Diese Verdunkelung der Haut ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen und ist die Folge einer Stimulation des MC1-Rezeptors. Hyperpigmentierungserkrankungen umfassen Hautflecken, Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Lentigo, Acanthosis nigricans, Änderungen der Haarfarbe, Nagelverfärbung, Pigmentierungsstörungen, Hauthypopigmentierung, Akanthose, Epheliden, melanozytische Hyperplasie, Melanodermie, Nagelpigmentation, Pigmentation der Lippe, Lentigo solaris, Mundschleimhautverfärbung und Zungenverfärbung.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 33 % bzw. 12,4 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit trat im Allgemeinen zu Therapiebeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, war leicht und führte nicht zum Absetzen der Therapie. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die Therapietreue im Hinblick auf die empfohlenen täglichen Injektionen.

Peniserektionen

Peniserektion, Erektion erhöht und Ejakulationsstörung wurden bei 19 %, 7 % bzw. < 1 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet; keiner dieser Patienten meldete eine verlängerte Erektionsdauer (mehr als 4 Stunden), die eine dringende medizinische Untersuchung erforderlich gemacht hätte (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann auf die Nervenstimulation des Melanocortin 4(MC4)-Rezeptors zurückzuführen sein.

Immunogenität

Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Proteine oder Peptide enthalten, können Patienten nach der Behandlung mit Setmelanotid Antikörper entwickeln. Es wurden keine Fälle von einem schnellen Abfallen der Setmelanotid-Konzentrationen beobachtet, das auf das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörper hinweisen würde. In klinischen Prüfungen (RM-493-012 und RM-493-015) wurden im Screening auf Antikörper gegen Setmelanotid 68 % (19 von 28) der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel positiv und 32 % negativ getestet. Bei den 68 % der Patienten, die im Screening ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid aufwiesen, war das Ergebnis für Antikörper gegen Setmelanotid im Bestätigungstest unschlüssig.

Bei ca. 23 % der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit LEPR-Mangel (3 Patienten) wurde ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt, die jedoch als niedrig-titrig und nicht persistent eingestuft wurden. Von diesen 3 Patienten (23 %) wurden 2 nach der IMCIVREE-Behandlung positiv getestet und 1 wurde vor der Behandlung positiv getestet. Bei keinem der Patienten mit POMC-Mangel wurden Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 74 pädiatrische Patienten (n = 11 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 63 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren gegenüber Setmelanotid exponiert, einschließlich 14 pädiatrischer Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel-bedingter Adipositas, die an den pivotalen klinischen Prüfungen teilnahmen (n = 6 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 8 im Alter von 12 bis < 18 Jahren). Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den erwachsenen und pädiatrischen Populationen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

IMCIVREE sollte ca. 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. Alternativ können Patienten das Arzneimittel vor der Anwendung erwärmen, indem sie die Durchstechflasche 60 Sekunden lang vorsichtig zwischen den Handflächen rollen.

IMCIVREE ist vor jeder Injektion zu überprüfen, und die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Partikel enthält.

Wenn IMCIVREE Temperaturen von > 30 °C ausgesetzt wurde, ist es zu verwerfen und darf nicht verwendet werden.

Zur Vermeidung von Kontaminationen ist für jede Injektion stets eine neue Spritze zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Anspruch genommen wird, bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Anspruch genommen wird bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Anspruch genommen wird bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und enthält Angaben zur Durchführung von Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen für identifizierte und potenzielle Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von IMCIVREE® [2]. Eine Zusammenfassung der wichtigen Risiken und geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in Tabelle 3-25 des RMP.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtige identifizierte Risiken: keine	
Wichtiges potentielles Risiko: Melanom	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Präklinischen Daten, klinischen Daten oder Angaben zur Wirkstoffklasse enthalten keine Hinweise auf eine Entwicklung von Melanomen. Angesichts der begrenzten klinischen Daten von Patienten mit einer Behandlung mit IMCIVREE wird Melanom jedoch als ein wichtiges potenzielles Risiko angesehen. Hautverdunkelungen wurden in klinischen Studien und in mehreren nicht-klinischen Studien beobachtet und war in beiden Studiensettings nach Absetzen des Medikamentes reversibel. In präklinischen Untersuchungen war die beobachtete Hautverdunkelung nicht mit der Differenzierung oder Proliferation von Melanozyten assoziiert und wird als pharmakologischer Effekt von Setmelanotide am MC1R angesehen. Es wurden vier TEAEs innerhalb der SOC "Neoplasma benigne, maligne

	Neoplasma gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)" berichtet, die zum Abbruch der Behandlung mit Studienmedikation führten.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Melanoms sind UV-Licht Exposition, Muttermale, helle Haut, Sommersprossen, helles Haar, familiäre oder persönliche Vorgeschichten von Melanomen, ein geschwächtes Immunsystem, ein höheres Alter, männliches Geschlecht und Xeroderma pigmentosa.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 – Siehe PL, Abschnitte 2 und 4 – SmPC-Abschnitt 4.4 empfiehlt die Durchführung von Ganzkörperuntersuchungen der Haut vor und während der Behandlung mit Setmelanotide zur Überwachung von bereits bestehenden oder neu auftretenden Pigmentläsionen der Haut. – PL-Abschnitt 2 empfiehlt die Durchführung einer Hautuntersuchung vor und während der Behandlung. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung; Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Wichtiges potentiell Risiko: Verlängerte Erektion	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Spontane Peniserektionen, ein Effekt der mit MC4R-Agonismus assoziiert ist, wurde bei Patienten mit IMCIVREE-Behandlung berichtet. Das Auftreten dieser Ereignisse zeigte keine Korrelation mit der Dosis oder der Dauer der Behandlung zu korrelieren, da die Anzahl der Ereignisse nicht mit der verabreichten Dosis oder mit der Dauer der Verabreichung zunahm.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zum jetzigen Zeitpunkt wurden keine Risikofaktoren oder Risikogruppen bei Patienten mit IMCIVREE Behandlung identifiziert. Patienten mit Sichelzellanämie oder Trait, Thrombozythämie, Polyzythämie oder Multiples Myelom oder Patienten mit Neigung zu Thrombosen der Venen oder Patienten mit Hyperviskositätssyndrom könnten ein erhöhtes Risiko für Priapismus haben.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4 – Siehe PL, Abschnitte 2 und 4 – SmPC-Abschnitt 4.4 enthält die Aussage, dass Patienten mit einer Erektion die länger als 4 Stunden andauert, eine ärztliche Notfallbehandlung in Anspruch nehmen sollten. – PL Abschnitt 2 empfiehlt, dass Patienten dringend einen Arzt aufsuchen sollten, wenn eine Erektion länger als 4 Stunden andauert. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament

	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Depression (inklusive suizidale Gedanken)	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Einige Medikamente, die auf das ZNS wirken, wurden mit Depressionen oder suizidalen Gedanken in Verbindung gebracht; der genaue Mechanismus ist jedoch nicht bekannt.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Für Patienten mit schwerer Adipositas ist bekannt, dass sie sowohl Depressionen und auch suizidale Gedanken und Verhalten zeigen. In der Allgemeinbevölkerung wurden folgende Risikofaktoren für Depression berichtet: – Persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Depressionen – Große Veränderungen im Leben, Trauma oder Stress – Schwere Krankheit oder psychische Erkrankung – Drogenmissbrauch – Weibliches Geschlecht – Andere Medikamente, die bekanntermaßen Depressionen verursachen können
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4 – Die SmPC, Abschnitt 4.4, empfiehlt, dass Probanden mit Depression überwacht werden, sofern sie eine Behandlung mit IMCIVREE erhalten und weist darauf hin, dass ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden sollte, wenn Patienten suizidale Gedanken oder suizidale Verhaltensweisen zeigen. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung; Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Fehlende Angaben: Anwendung in schwangeren/stillenden Frauen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.6 – Siehe PL, Abschnitt 2 – SmPC, Abschnitt 4.6 merkt an, dass eine Behandlung mit IMCIVREE sollte nicht während einer Schwangerschaft oder beim Versuch, schwanger zu werden, gestartet werden. – SmPC Abschnitt 4.6 merkt an, dass während einer Stillphase zu entscheiden ist, ob entweder das Stillen unterbrochen werden sollte oder eine Therapie mit IMCIVREE abgebrochen oder

	unterlassen werden sollte. Für die Entscheidung sollte der Nutzen für das Kind durch das Stillen und der Nutzen einer Therapie für die Frau herangezogen werden. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Fehlende Angaben: Anwendung bei Einschränkung der Leberfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 – Siehe PL, Abschnitt 2 – In den SmPC-Abschnitten 4.2 und 5.2 wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit Funktionsstörungen der Leber keine Behandlung mit Setmelanotide erhalten sollten. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung; Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Fehlende Angaben: Anwendung bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 – Siehe PL, Abschnitt 2 – In den SmPC-Abschnitten 4.2 und 5.2 wird empfohlen, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung keine Behandlung mit Setmelanotide erhalten sollten. – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Fehlende Angaben: Lang-Zeit-Anwendung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtige Medikamente

	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: – Register mit Einschluss von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas und Setmelanotide Behandlung Abschlussbericht Bericht 30 Sep. 2031
Quelle: Risikomanagementplan Setmelanotide [2,3]	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Anspruch genommen wird bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Zusammenhang mit einer qualitätsgesicherten Anwendung von Setmelanotide kommen keine weiteren Maßnahmen zur Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in Anspruch genommen wird bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Setmelanotide berücksichtigen die Angaben in der gültigen SmPC (Anlage I) von IMCIVREE® und dem EU Risk Management Plan für IMCIVREE®. Die in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen

Abschnittsverweise entsprechen den Vorgaben aus den Quelldokumenten. Weitere Details sind in den Quelldokumenten verfügbar.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE™. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 31.03.2022. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree#authorisation-details-section>. Zugriff 26. Jan 2022.
2. Rhythm Pharmaceuticals Inc. EU Risk Management Plan for IMCIVREE™ (Setmelanotide). 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for IMCIVREE (setmelanotide). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/imcivree-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Zugriff 7. April 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
--	--	--	--

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In Zusammenhang mit der Markteinführung von Setmelanotide (IMCIVREETM) zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet sind keine Anpassungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) erforderlich.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>