

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotid (IMCIVREETM)

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Evidenz für den patientenrelevanten Endpunkt Körpergewicht in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Evidenz für die patientenrelevanten Endpunkte BMI/BMI-z in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	13
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Evidenz für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheits-bezogene Lebensqualität in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen.....	14
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Evidenz für unerwünschte Ereignisse in der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bei Patienten mit BBS	14
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren	22
Tabelle 1-17: Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CI	Confidence Interval
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
DUS	Designated Use Set
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LEPR	Leptin Rezeptor
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
POMC	Proopiomelanocortin
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB V	Sozialgesetzgebung, 5. Buch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen und Kontaktperson

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Rhythm Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Maximiliansstrasse 35 a 80539 München
Kontaktperson	Hannes Schmeil
Position	General Manager Germany, Switzerland, Austria International Region
Telefon	+49 1743413690
e-mail	hschmeil@rhythmtx.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V
Kontaktperson	Yann Mazabraud
Anschrift:	Radarweg 29 1043NX Amsterdam Niederlande
Position	Executive Vice President, Head of International
Telefon	Mobile: +33 649073286
e-mail	ymazabraud@rhythmtx.com

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Setmelanotid
Handelsname:	IMCIVREE™
ATC-Code:	A08AA12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41945
Pharmazentralnummer (PZN)	P 17 896 383
ICD-10-GM-Code	Q87.8
Alpha-ID	I125124

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.	2. September 2022	A
Fettdruck: zugelassenes Anwendungsgebiet auf das sich das Dossier bezieht a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.	16. Juli 2021
Fettdruck: weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	Nicht bestimmt
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Setmelanotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (“Orphan Drug“) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status Orphan Drug wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 21. August 2019 für die Indikation BBS erteilt und am 8. September 2022 im Rahmen eines zentralen europäischen Zulassungsverfahrens bestätigt.

In Übereinstimmung mit § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gelten der Nutzen und Zusatznutzen von Setmelanotide durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Der G-BA hat im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-244 für Setmelanotide im vorliegenden Anwendungsgebiet “Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pharmazeutische Unternehmer auf eine kürzlich ergangene Entscheidung des Bundessozialgerichts (BSG) zur Berücksichtigung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie in Zusammenhang mit einer Nutzenbewertung und nachfolgender Festsetzung eines Erstattungsbetrages [BSG Az.: B 3 KR 14/21 R]. Gemäß dieser Entscheidung ist eine Zulassung eines anderen Arzneimittels im Anwendungsgebiet (hier BBS) für eine Berücksichtigung als zweckmäßige Vergleichstherapie zwingend erforderlich. Im Beratungsgespräch hat der G-BA explizit festgestellt, dass für Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS keine zugelassene zVT vorliegt und BSC als zVT festgelegt. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als BSC ist vom BSG als nicht rechtmäßig befunden worden. Aus diesen Gründen besteht eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die aktuelle Rechtslage, auch hinsichtlich der Frage, ob das Urteil auf orphan drugs mit einem GKV-Umsatz von weniger als 30 Mio. EUR innerhalb von 12 Monaten zu übertragen ist. Angesichts dieser Unsicherheiten reicht der pharmazeutische Unternehmer das Dossier unter dem Vorbehalt ein, dass für das vorliegende Arzneimittel eine frühe Nutzenbewertung durchzuführen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 der VerfO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bei der die Zulassung begründenden Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie RM-493-023, die Patienten mit BBS oder Alström-Syndrom (AS) einschloss. Als ergänzende Evidenz zur Darstellung der Dauerhaftigkeit des klinischen Nutzens von Setmelanotid wird in der Nutzenbewertung die Studie RM-493-022 dargestellt, die eine Anschlussstudie der Zulassungsstudie ist. Ebenfalls berücksichtigt wurde die gültige Fachinformation, der gültige Assessment Report der EMA, die Zulassungsunterlagen und verfügbare Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet.

Die vorgelegten Analysen von Studie RM-493-023 waren stratifiziert nach Alter und erfolgten für die pivotale Kohorte welche Grundlage der erteilten Zulassung durch die Europäische Kommission (EC) war, der Full Analysis Set (FAS) Population. In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA aus dem Beratungsgespräch zu Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS erfolgte die Darstellung der Studienergebnisse für Patienten im Anwendungsgebiet BBS, ergänzt durch einzelne Analysen (primärer Studienendpunkt) unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS oder AS. Weiterhin wurden die Ergebnisse getrennt für die offene Behandlungsphase mit Setmelanotid von 52 Wochen Dauer, welche der primäre Studienzeitraum für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens war und die randomisierte, doppel-blinde placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer, welche als ergänzende Evidenz berücksichtigt wurde, dargestellt.

Im Beratungsgespräch zu Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS hat der G-BA die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht und BMI/BMI-z als bedeutsame Morbiditätsparameter bewertet und auf die Notwendigkeit einer alters- und geschlechtsadjustierten Ergebnisdarstellung hingewiesen. Auch stuft der G-BA die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten PedsQL und IWQOL als patientenrelevant ein. Mit dieser Einordnung folgte der G-BA einer früheren Nutzenbewertung zu Setmelanotid im Anwendungsgebiet POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In ihrer Gesamtheit ergab sich für Patienten mit BBS in der Studie RM-493-023 eine klinisch relevante und signifikante Reduktion der anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht und BMI/BMI-z. Dies galt übereinstimmend für alle in der Analyse berücksichtigten Altersgruppen sowie für die offene, einarmige Behandlungsphase von 52 Wochen Dauer und die doppelblinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer bei Behandlung mit Setmelanotid versus Placebo.

Hiermit vergleichbar resultierte für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der Fragebogeninstrumente IWQOL (Patienten ≥ 18 Jahre) und PedsQL (Patienten < 18 Jahre) eine klinisch relevante Verbesserung. Weiterhin resultierte für den Visual Analogue Scale (VAS) Score des EQ-5D-5L eine gleichgerichtete Verbesserung die jedoch nicht klinisch relevant war. Die verfügbare Evidenz zeigt übereinstimmend, dass die dauerhafte Verbesserung der anthropometrischen Endpunkte bei Behandlung mit Setmelanotid zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Ergänzend verfügbare Evidenz aus der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 unter Berücksichtigung von Patienten mit BBS mit Therapieansprechen in der Indexstudie (Responder-Analyse) bestätigten die Dauerhaftigkeit des klinischen Effektes von Setmelanotide für die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht und BMI/BMI-z für einen Behandlungszeitraum von bis zu 36 Monaten.

Details zum Ausmaß des Zusatznutzens von Setmelanotid für den primären Studienendpunkt und weitere, von der Zulassungsbehörde als wesentlich eingestufte sekundäre Endpunkte für Körpergewicht und BMI/BMI-z sind in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 dargestellt. Die Darstellung der ausgewählten Analysen erfolgt einheitlich für die pivotale Kohorte der Full Analysis Set (FAS) Population, die Grundlage der Indikationserweiterung für BBS war.

Das Sicherheitsprofil von Setmelanotid wurde von der EMA als akzeptabel eingestuft. Auftretende häufigste unerwünschte Ereignisse waren auf die subkutane Verabreichung von Setmelanotid und die pharmakologische Wirkung von Setmelanotid, insbesondere Hyperpigmentierung zurückzuführen.

Weitergehende Angaben zu den Endpunkten, berücksichtigten Patientenpopulationen und Analysen sind in Modul 4 verfügbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Evidenz für den patientenrelevanten Endpunkt Körpergewicht in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Ausprägung Endpunkt	RM-493-023						
	Analyse	Patienten	Kohorte	Population	N/n	Ergebnis	p-Wert
Primärer Endpunkt							
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ % ; [95% CI] ¹	52 Wochen	BBS oder AS ≥ 12 Jahre	Pivotal	FAS	31	32,3 [16,7; 51,4]	0,0006
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion $\geq 10\%$ % ; [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15	46,7 [21,3; 73,4]	0,0003
Wesentliche sekundäre Endpunkte							
Änderung Körpergewicht kg (SD); [95% CI] ²	52 Wochen	BBS ≥ 12 Jahre	Gesamt	FAS	35/35	- 7,51 (8,07) [-10,36; -4,66]	< 0,0001
Änderung Körpergewicht kg (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15/15	- 9,42 (9,39) [-14,63; -4,22]	0,0008
Änderung Körpergewicht kg; [95% CI]	14 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Gesamt	PCS	22/22	-5,04 [-9,04; -1,05]	0,0079
Quelle: Modul 4, Tabellen 4-60; 4-61; 4-62; 4-63; 4-65. ¹ primärer Endpunkt von RM-493-023; ² wesentlicher sekundärer Endpunkt; Abkürzungen: AS = Alström-Syndrom; BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall; FAS = Full Analysis Set; nv = nicht verfügbar; PCS = Placebo-controlled Analysis-Set; SD = Standardabweichung Analysen: Analyse 52 Wochen entspricht der Änderung zur Studienwoche 52 seit Baseline der offenen Behandlungsphase (ATB) bei Behandlung mit Setmelanotid. Analyse 14 Wochen entspricht dem Unterschied zwischen Setmelanotid versus Placebo zur Studienwoche 14 seit Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (PCPB).							

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Evidenz für die patientenrelevanten Endpunkte BMI/BMI-z in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

Ausprägung Endpunkt	RM-493-023						
	Analyse	Patienten	Kohorte	Population	N/n	Ergebnis	p-Wert
Wesentliche sekundäre Endpunkte							
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS $\geq < 18$ Jahre	Pivotal	FAS	31/26	- 3,76 (2,70) [-4,85; -2,66]	nv
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	FAS	15/12	- 4,22 (3,34) [-6,34; -2,10]	0,0005
Weitere sekundäre Endpunkte							
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	16/14	- 3,36 (2,07) [-4,55; -2,16]	< 0,0001
Änderung BMI kg/m ² (SD) [95% CI]	14 Wochen	BBS ≥ 6 Jahre	Gesamt	PCS	44/44	- 1,77 [-2,57; -0,97]	< 0,0001
Änderung BMI-z (SD) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	16/14	- 0,75 (0,46) [-1,02; -0,49]	< 0,0001
Anteil Patienten mit einer Änderung BMI-z $\geq 0,30$ (%) [95% CI]	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	FAS	14	10 (71,4) [41,9; 91,6]	nv

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausprägung Endpunkt	RM-493-023						
	Analyse	Patienten	Kohorte	Population	N/n	Ergebnis	p-Wert
Änderung BMI-z [95% CI]	14 Wochen	BBS < 18 Jahre	Gesamt	PCS	22/22	- 0,32 [-0,50; -0,14]	0,0006
Quelle: Modul 4, Tabellen 4-69; 4-70, 4-71; 4-72, 4-73. Abkürzungen: AS = Alström-Syndrom; BBS = Bardet-Biedl-Syndrom; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall; FAS = Full Analysis Set; nv = nicht verfügbar; PCS = Placebo-controlled Analysis-Set; SD = Standardabweichung Analysen: Analyse 52 Wochen entspricht der Änderung zur Studienwoche 52 seit Baseline der offenen Behandlungsphase (ATB) bei Behandlung mit Setmelanotid. Analyse 14 Wochen entspricht dem Unterschied zwischen Setmelanotid versus Placebo zur Studienwoche 14 seit Baseline der placebo-kontrollierten Behandlungsphase (PCPB). N/n: Anzahl Patienten zur Baseline/Studienwoche 52.							

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Evidenz für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Zulassungsstudie RM-493-023 – weitere Untersuchungen

	RM-493-023					
	Analyse	Patienten	Kohorte	N/n	Baseline mean (SD)	Änderung % (SD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
IWQOL Lite (Gesamt-Score)	52 Wochen	BBS ≥ 18 Jahre	Pivotal	11/11	74,9 (12,0)	+12,0 (10,3)
PedsQL (Gesamt-Score)	52 Wochen	BBS < 18 Jahre	Pivotal	9/9	67,2 (18,9)	+11,2 (14,3)
EQ-5D (VAS Score)	52 Wochen	BBS ≥ 16 Jahre	Pivotal	13/13	69,38 (16,24)	8,15 (13,48)
Quelle: Forsythe 2023 Analyse: Analyse 52 Wochen entspricht der Änderung zur Studienwoche 52 seit Baseline der offenen Behandlungsphase (ATB) bei Behandlung mit Setmelanotid. N/n: Anzahl Patienten zur Baseline/Studienwoche 52.						

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Evidenz für unerwünschte Ereignisse in der Zulassungsstudie RM-493-023 und der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 bei Patienten mit BBS

SAS Population	RM-493-023			RM-493-022
Patienten mit mindestens einem Ereignis	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase		Gesamte Studie	
BBS Population: SAS	Setmelanotid (N=22) n (%)	Placebo (N=22) n (%)	Gesamt (N = 44) n (%)	Responder (N=30) n (%)
TEAEs	21 (95,5)	21 (95,5)	44 (100,0)	30 (100,0)
Schwerwiegende TEAEs	1 (4,5)	2 (9,1)	3 (6,8)	3 (10,0)
Schwerwiegende TEAEs mit Bezug zur Studienmedikation	0	1 (4,5)	1 (2,3)	0 (0)
TEAE mit Studienabbruch	0	2 (9,1)	3 (6,8)	1 (3,3)
TEAEs mit Todesfolge	0	0	0	0
Quelle: Tabelle 4-98, 4-104 SAS: Safety Analysis Set; TEAE: Treatment Emergent AE				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der pharmazeutische Unternehmer beansprucht für Setmelanotid im Anwendungsgebiet einen “nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“. Bei dieser Einschätzung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die kürzlich ergangene Entscheidung des G-BA für das Anwendungsgebiet POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas mit der Begründung, dass die vorgelegte Evidenz patientenrelevant ist, die vorgelegten Studien jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erlauben. Da auch im neuen Anwendungsgebiet BBS die Nutzenbewertung auf der Grundlage einer offenen Behandlungsphase von 52 Wochen mit Behandlung mit Setmelanotid erfolgte, ist zu erwarten, dass bei Anwendung der gleichen formalen Kriterien die vorgelegte Evidenz keinen quantifizierbaren Zusatznutzen im Anwendungsgebiet unterstützt.. Der pharmazeutische Unternehmer weist jedoch darauf hin, dass die Zulassungsstudie eine initiale randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studienphase enthielt, die entsprechende Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer vom G-BA jedoch als zu kurz für eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bewertet wurde. Weiterhin weist der pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass aufgrund der geringen Prävalenz im Anwendungsgebiet, der Tatsache, dass mit Ausnahme von Studien mit Setmelanotid keine sonstigen interventionellen klinischen Studien und keine Beobachtungsstudien identifiziert werden konnten und der Tatsache, dass Setmelanotid ein Solist im Anwendungsgebiet ist, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorgelegte Evidenz der bestmöglichen Evidenz im Anwendungsgebiet entspricht. Der pharmazeutische Unternehmer ist daher der Auffassung, dass aufgrund des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet und der vorgelegten Evidenz Setmelanotid als eine medikamentöse Behandlung einzustufen ist, die eine erhebliche und langandauernde Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patienten gewährleistet. Diese Einschätzung wird nicht zuletzt von der Evidenz der randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer unterstützt, welche für die patientenrelevanten Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z eine deutliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Setmelanotid versus Placebo belegt.

Setmelanotid ist das erste zugelassene, in klinischen Studien untersuchte und kausal wirksame Medikament zur Behandlung von sehr seltenen genetischen Formen von Adipositas (*rare genetic disorders of obesity*; RGDO) inklusive POMC- (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas und Bardet-Biedl Syndrom. Für eine Behandlung von Patienten mit BBS sind in Deutschland keine weiteren medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen mit einer Zulassung für das Anwendungsgebiet verfügbar. Ebenso konnten keine sonstigen zweckmäßigen Therapien identifiziert werden, Behandlungsleitlinien oder Leitlinien von Krankenkassen mit Empfehlungen für Patienten mit BBS sind nicht verfügbar. In einer umfassenden bibliographischen Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern konnten keine aussagefähigen klinischen Studien identifiziert werden, die eine Aussage zur klinischen Wirksamkeit sowie dem Nutzen-Risiko Profil von sonstigen im Anwendungsgebiet berücksichtigten Therapien inklusive BSC sowie unterstützenden Maßnahmen erlauben.

Vor der Markteinführung von Setmelanotide bestand keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Reduktion des Körpergewichtes und des Hungers und eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten beschränkten sich auf allgemeine Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung), Unterstützung (psychologische Betreuung) und operative Verfahren (z.B. Magenband) ohne einen direkten Bezug zur vorliegenden Erkrankung und ihrer genetischen Ursache. Für keine der vorgenannten Interventionen und unterstützenden Maßnahmen sind aussagefähige Studiendaten verfügbar, die einen patientenrelevanten Nutzen im Anwendungsgebiet begründen.

Die vorgenannten Ergebnisse zu patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten aus der Zulassungsstudie RM-493-023 bestätigen für Patienten mit BBS für alle zugelassenen Altersgruppen einen klinisch relevanten Nutzen von Setmelanotide zur Studienwoche 52 versus Baseline, der in der Nachbeobachtungsstudie RM-493-022 über den bisher verfügbaren Untersuchungszeitraum von 36 Monaten erhalten blieb. Ebenso resultierte für die doppel-blinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 14 Wochen Dauer eine statistisch signifikante Überlegenheit von Setmelanotid versus Placebo.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Setmelanotid zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

Im Sinne der Zulassung ist für eine Behandlung mit Setmelanotid eine genetische Bestätigung der Erkrankung erforderlich, die zudem ausschließlich von Ärzten mit Erfahrung im Bereich Adipositas mit zugrunde liegender genetischer Ätiologie verordnet und überwacht werden sollte. Im Kontext der Nutzenbewertung von Setmelanotid ist es daher zielführend, die zugelassene Indikationserweiterung auch als eine molekulargenetisch definierte Form der Adipositas zu betrachten, die sich grundsätzlich von sonstigen Formen der Adipositas unterscheidet.

Die in der Zulassungserweiterung berücksichtigte Patientengruppe mit Adipositas und Hunger in Verbindung mit BBS wird in den Modulen 3 und 4 dargestellt und diskutiert und trägt die Kodierung "A".

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Wie zuvor dargestellt ist Setmelanotid das erste zugelassene, in klinischen Studien untersuchte und kausal wirksame Medikament zur Behandlung von genetischer Adipositas und Hunger für die Patientengruppen POMC- (inkl. PCSK1) oder Leptin-Mangel Adipositas und BBS. In Deutschland sind keine weiteren medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen mit einer Zulassung für die genannten Anwendungsgebiete verfügbar. Auch sind keine Empfehlungen für sonstige zweckmäßige Therapien in Behandlungsleitlinien oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Empfehlungen von Krankenkassen verfügbar. In einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche konnten keine aussagefähigen klinischen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden, welche eine Aussage zur Wirksamkeit bzw. Nutzen-Risiko Profil von sonstigen Therapien und/oder unterstützenden Maßnahmen, erlauben. In diesem Sinne ist Setmelanotid auch im Anwendungsgebiet BBS als Solist zu betrachten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	346-981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die in Tabelle 1-12 genannte Anzahl Patienten in der GKV berücksichtigt Angaben in der wissenschaftlichen Literatur und Angaben von medizinischen Experten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit BBS. Grundlage der Angaben zur Größe der GKV-Population die für eine Behandlung mit Setmelanotid gemäß Fachinformation in Frage kommen, sind Angaben zur Prävalenz von BBS in der wissenschaftlichen Literatur und Orphanet. Hierbei findet die folgende Prävalenzspanne Anwendung:

- Unterer Grenzwert: 0,06 je 10.000, unter Berücksichtigung von Schätzungen aus der wissenschaftlichen Literatur.
- Oberer Grenzwert: 0,17 je 10.000, unter Berücksichtigung von Schätzungen von Orphanet.

Für die Ermittlung der resultierenden Spanne wurden weiterhin der geschätzte prozentuale Anteil der adipösen BBS-Patienten sowie der Anteil GKV Versicherte ≥ 6 Jahre an der Gesamtbevölkerung berücksichtigt.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahre	nicht quantifizierbar	346-981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) – Patienten 6 bis < 16 Jahre	€ 55.883,71 - € 334.135,08
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) – Patienten ≥ 16 Jahre	€ 111.533,99 - € 334.135,08

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Quelle: Modul 3, Tabelle 3-16

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie -kosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	Nicht bestimmt	Erwachsene und Kinder ab 6 Jahre	Nicht bestimmt
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Abschnitt 1.8 berücksichtigt ausgewählte Angaben aus der gültigen Fachinformation von IMCIVREE. 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.

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von 6 bis < 16 Jahren)

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 1-16 zu folgen.

Tabelle 1-16: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 2 (wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich
Quelle: Fachinformation Setmelanotid		

Dosierung - Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 16 Jahren

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 1-17 zu folgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Wochen 1-2	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 2 mg einmal täglich gut vertragen wird)	3 mg einmal täglich	0,3 ml einmal täglich
Quelle: Fachinformation Setmelanotid		

Wenn die Anfangsdosis von 2 mg nicht vertragen wird, auf 1 mg (0,1 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich vertragen wird.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Wenn die Anfangsdosis von 1 mg nicht vertragen wird, auf 0,5 mg (0,05 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich vertragen wird, die Dosis auf 1 mg einmal täglich erhöhen und die Dosistitration fortsetzen.

Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Der verordnende Arzt sollte das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig beurteilen. 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 Adipositas und/oder des Hungergefühls bei BBS zurück.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 BestandteileBenzylalkohol

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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“.

Weitere ausführliche Informationen sind dem Modul 3, Abschnitt 3.4 sowie der vollständigen aktuellen Produktinformation für IMCIVREE (Setmelanotide) zu entnehmen.