

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Setmelanotid (IMCIVREE™)*

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

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

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Setmelanotid Aminosäuresequenz.....	7
Abbildung 2-2: Setmelanotid Strukturformel .....	7
Abbildung 2-3: Setmelanotid Wirkmechanismus und MC4-Rezeptor Stoffwechselweg.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )-MSH	( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )-Melanozyten-stimulierendes Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AM	Arzneimittel
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ARC	Nucleus arcuatus
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
CTD	Common Technical Document
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
INN	International Nonproprietary Name
LEPR	Leptinrezeptor
MC	Melanocortin
MC1 (2,3,4) R	Melanocortin-1 (2,3,4)-Rezeptor
PCSK1	Proprotein convertase 1
POMC	Proopiomelanocortin
PVN	Nucleus paraventricularis
PZN	Pharmazentralnummer
RGDO	Rare Genetic Disorders of Obesity
WHO	World Health Organization

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Setmelanotid
<b>Handelsname:</b>	IMCIVREE <sup>TM</sup>
<b>ATC-Code:</b>	A08AA12
Quelle: WHO (1)	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
P 17 896 383	EU/1/21/1564/0001	10 mg Setmelanotid	1 Durchstechflasche
Quelle: EC (2, 3); EMA (4, 5); Rhythm (6); Lauer-Taxe (7)			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

IMCIVREE<sup>TM</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid 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 (4, 5).

Gegenstand der vorgelegten Nutzenbewertung ist das Anwendungsgebiet BBS.

Die zugehörigen Orphacodes und Alpha-IDs zur Identifizierung der Erkrankung BBS und der genetischen Störung sind ORPHA 110 und Alpha-ID I125124 (8, 9).

BBS ist eine Zilienstörung (Ziliopathie) mit einer komplexen Manifestation der Erkrankung unter Beteiligung von unterschiedlichen Organsystemen und einer komplexen, die betroffenen Patienten erheblich einschränkenden Symptomatik (10-12). Diese Krankheitsmerkmale werden gemäß ihrer klinischen Schwere in Hauptmerkmale (hierzu zählen Adipositas, Retinadystrophie, postaxiale Polydaktylie, kognitive Beeinträchtigung, Hypogonadismus und urogenitale Auffälligkeiten sowie Nierenerkrankungen) und Nebenmerkmale (hierzu zählen neurologische Auffälligkeiten, verminderter Geruchssinn, Mund-/Zahnanomalien, kardiovaskuläre und sonstige thorako-abdominale, gastrointestinale und endokrine Auffälligkeiten) unterteilt (10, 12). Alle diese Krankheitsausprägungen treten unterschiedlich häufig und in unterschiedlichen Schweregraden im Verlauf der Erkrankung auf, wobei besonders Adipositas und Hunger mit einer hohen Krankheitslast für die betroffenen Patienten verbunden sind.

Kausale Ursache der Erkrankung sind Mutationen in unterschiedlichen Genen, die auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind. Zentrales Krankheitsereignis ist hierbei eine Zilienstörung von Neuronen des Hypothalamus, von der angenommen wird, dass sie zu einer Fehlfunktion des Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Stoffwechselweges und in Folge zu Leptin-Resistenz, Hyperphagie und Adipositas führt (13-15). Für weitergehende Ausführungen zur Pathophysiologie von BBS wird auf Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 verwiesen.

Der pharmakologisch aktive Wirkstoff Setmelanotid (INN: IMCIVREE) ist ein MC4R Agonist und wurde entwickelt als eine Therapie für sehr seltene Formen von genetisch bedingter Adipositas (RGDO), wozu neben BBS auch POMC- und LEPR-Mangel-Adipositas gehören (13, 16). Setmelanotid ist ein synthetisches ringförmiges Peptid mit 8 Aminosäuren (Abbildung 2-1) mit dem chemischen Namen „Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidinyll-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cysteinamide-cyclic (2→8)-disulfide“ und der in Abbildung 2-2 dargestellten Strukturformel (4, 16, 17). Das Molekulargewicht von

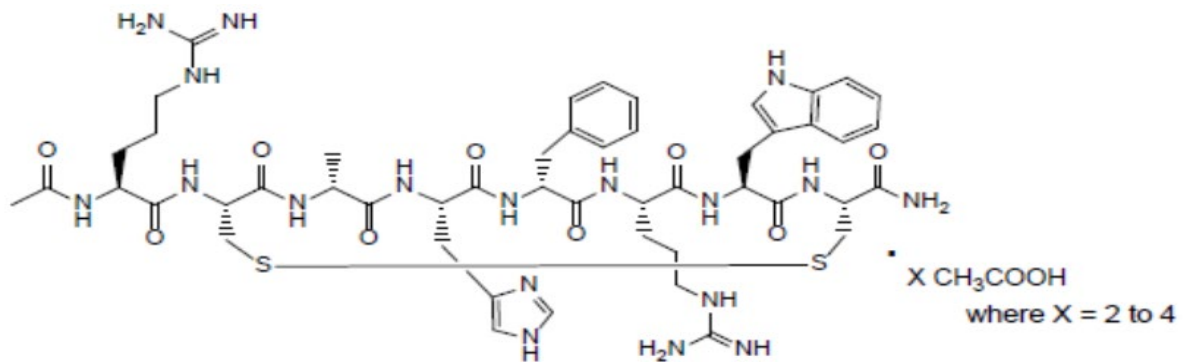
Setmelanotid beträgt 1.117,3 Dalton (anhydrous free-base), und die molekulare Summenformel von Setmelanotid ist  $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$ .

Abbildung 2-1: Setmelanotid Aminosäuresequenz.

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

Quelle: Yeo 2021 (16)

Abbildung 2-2: Setmelanotid Strukturformel



Quelle: EMA 2022 (4)

Setmelanotid ist das erste kausal wirksame Medikament zur Behandlung von RGDOs unter Beteiligung des MC4R-Stoffwechselweges inklusive genetisch bestätigtem BBS. Vor der Zulassung von Setmelanotid bestand keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von Adipositas und Hunger bei Patienten mit BBS beschränkten sich in der Regel auf allgemeine Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung) psycho-soziale Unterstützung und psychologische Betreuung der Patienten ohne einen direkten Bezug zur vorliegenden Erkrankung und ihren Ursachen (18-20)

Adipositas ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch charakterisiert und ein schwerwiegendes medizinisches Problem bei Erwachsenen und zunehmend auch bei Heranwachsenden und Kindern mit weltweit steigender Prävalenz (21-23). Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine Fehlregulation des Energiestoffwechsels, die auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden kann. Während die Erkrankung für die überwiegende Anzahl der Patienten mit ungünstigen Lebensbedingungen, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel assoziiert ist, gilt dies grundsätzlich nicht für die seltenen Formen von genetisch bedingter Adipositas mit Mutationen von Genen, die in die neuronale Steuerung des Energiestoffwechsels eingebunden sind (24-26). Von besonderer

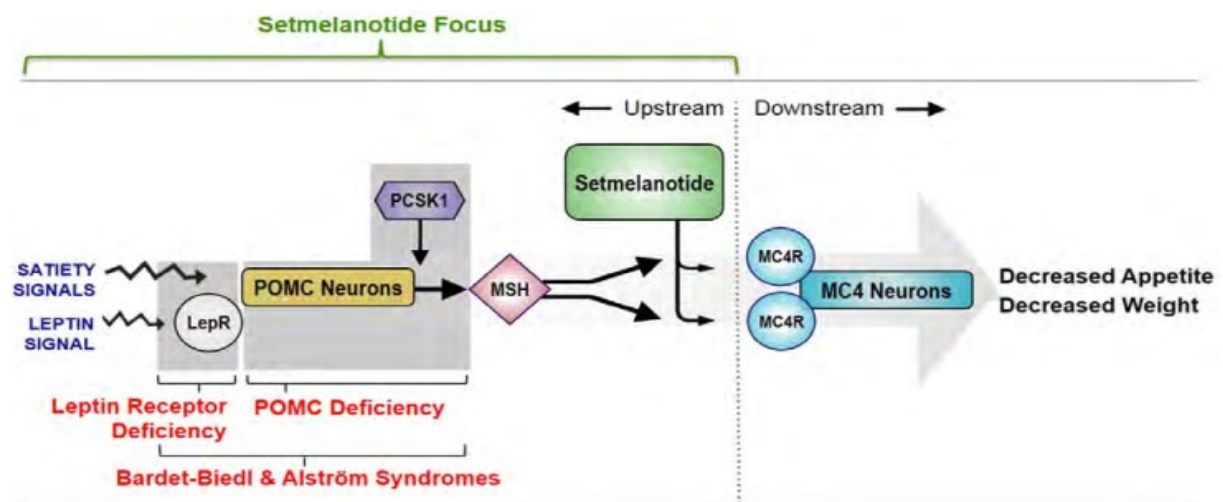


Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der Melanocortin (MC)-Stoffwechselweg in neuronalen Netzwerken des Hypothalamus und dessen genetische Störung (13, 15, 16, 25).

Neurophysiologische Untersuchungen zeigen, dass der Energiehaushalt, die Glucose-Homöostase und das Hungergefühl (Hyperphagie) einer unmittelbaren zentralnervösen Kontrolle durch neuronale Netzwerke des Hypothalamus unterworfen sind (27-29). Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang der Nucleus arcuatus (ARC) und der Nucleus paraventricularis (PVN), welche in einem komplexen Zusammenwirken von metabolischen, hormonellen und neuronalen Signalen den Energiestatus des Organismus detektieren, integrieren und in Folge den Energiehaushalt des Organismus durch Koordination von Hunger und Nahrungsaufnahme steuern.

Die vorgenannte Integrationsleistung unterschiedlicher Signale zum Energiestatus, Steuerung des Energiehaushaltes, des Hungergefühls und des Körpergewichts wird wesentlich über MC4R auf der Oberfläche von MC4 Neuronen im PVN vermittelt und unterliegt der Steuerung durch POMC-Neurone im ARC und Freisetzung des Hormons  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH). Der MC4R ist der dominierende Melanocortin-Rezeptor für eine wirksame Kontrolle des Körpergewichtes, Hunger und Energiehomöostase. Die Melanocortine (MC) sind eine Familie von Peptidhormonen (u.a. ACTH,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH und  $\gamma$ -MSH) mit Promelanocortin (POMC) als gemeinsamer Vorstufe.

Abbildung 2-3: Setmelanotid Wirkmechanismus und MC4-Rezeptor Stoffwechselweg



LepR: Leptin-Rezeptor; MC4: Melanocortin-4; MC4R: Melanocortin-4-Rezeptor; MSH: Melanozyten-stimulierendes-Hormon; PCSK1: Prohormon-Konvertase-1; POMC: Proopiomelanocortin  
 Quelle: Rhythm; CTD 2.5 (17)

Setmelanotid wirkt aktivierend auf den MC4R-vermittelten Stoffwechselweg ein und hat das klinische Potential, fehlende endogene Aktivität des MC4R-Stoffwechselweges durch

Aktivierung des MC4R zu kompensieren (Abbildung 2-3). Bei Patienten mit Adipositas und Hunger aufgrund von genetisch bestätigtem BBS ist der neuronale Übertragungsweg von POMC-Neuronen des ARC auf MC4 Neurone des PVN grundsätzlich gestört. In Folge dieser kausalen Störung werden die im ARC detektierten und integrierten Informationen zum Energiestatus des Organismus und dessen Änderung nicht von den POMC-Neuronen auf MC4-Neurone im PVN übermittelt, so dass eine kompensatorische Anpassung von Appetit, Hunger und Nahrungsaufnahme entsprechend den physiologischen Bedürfnissen des Organismus unterbleibt. Bei gesunden Personen führt eine Aktivierung von POMC-Neuronen über eine verstärkte Bildung und Freisetzung von  $\alpha$ -MSH zu einer Aktivierung von Melanocortin 3 und Melanocortin 4 (MC3/MC4)-Rezeptoren von Zielneuronen im PVN und in Folge zu einer Steigerung des Sättigungsgefühls, Reduktion der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieverbrauchs. Umgekehrt führt eine Hemmung des MC4R auf MC4 Neuronen des PVN zu einer Reduktion des Sättigungsgefühls, Steigerung der Nahrungsaufnahme und Reduktion des Energieverbrauchs. Bei Patienten mit genetisch bestätigtem BBS ist dieser MC4-Signalweg dauerhaft gestört. Dies gilt in gleicher Weise für Patienten mit biallelischer Pro-Opiomelanocortin (POMC)-, einschließlich PCSK1-Mangel-Adipositas oder bestätigter biallelischer Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas, den beiden anderen Patientengruppen, für die Setmelanotid zugelassen und in Deutschland verfügbar ist. Funktionell sind diese genetisch bedingten Erkrankungen vergleichbar mit dem Zustand bei Patienten mit einer Zerstörung der entsprechenden Gehirnregion und neuronalen Kerne des Hypothalamus. In allen genannten Fällen unterbleibt die gegenregulatorische Steuerung des Energiehaushaltes, was im Fall des MC4-Signalwegs phänotypisch durch eine ausgeprägte Hyperphagie, permanentes Nahrungssuchverhalten und Adipositas ab frühester Kindheit charakterisiert ist.

Setmelanotid ist ein selektiver MC4R-Agonist mit einer hohen Selektivität für den MC4R-Rezeptor bei einer 2- bis 3-fach geringeren Aktivität am Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) und Melanocortin-3-Rezeptor (MC3R) (13, 16). In präklinischen Studien hat Setmelanotid im Vergleich zu  $\alpha$ -MSH, dem endogenen Liganden des MC4R, eine stärkere Bindungsaffinität und eine längere Eliminationshalbwertszeit (~10-12 Stunden in Probanden). Setmelanotid hat somit das Potential, die in der Zielpopulation fehlende Aktivierung des MC4R zu kompensieren und direkt den MC4R anhaltend zu aktivieren. Hierbei umgeht Setmelanotid die genetisch verursachte Störung auf Ebene der POMC-Neurone, welche zur dauerhaften Reduktion der Freisetzung von  $\alpha$ -MSH führt (Abbildung 2-3). Auch wenn Setmelanotid keine analoge Substanz des körpereigenen Hormons  $\alpha$ -MSH ist, einem linearen Peptid mit drei Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 300,36 Dalton, ersetzt Setmelanotid die Spezifität und Funktionalität von natürlich vorkommendem  $\alpha$ -MSH und erhält somit auch die Funktionalität des zugrunde liegenden Signalweges aufrecht.

Setmelanotid ist ein pharmazeutisches Produkt zur Behandlung von Patienten mit sehr seltenen Formen genetischer Adipositas. Für eine Anwendung im Rahmen der Zulassung ist eine genetische Bestätigung der Diagnose zwingend erforderlich (4, 5) In diesem Sinne ist Setmelanotid kein Diätprodukt und nicht vergleichbar mit sonstigen in Deutschland verfügbaren medikamentösen Behandlungen von Adipositas, welche von einer Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen sind (30, 31). Aufgrund des

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

molekularen Wirkmechanismus ist Setmelanotid von allen peripher und zentral wirkenden Arzneimitteln zur Gewichtskontrolle unterschieden und ohne Risiko für Anorexie.

Diese Besonderheiten des Krankheitsbildes berücksichtigend hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 6. September 2022 ein Stellungnahmeverfahren für eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) und der Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) eröffnet (32, 33) und am 16. Februar 2023 Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas oder Hunger bei Patienten mit BBS in den Erstattungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen (34, 35). Der Beschluss des G-BA trat mit Publikation im Bundesanzeiger am 19. April 2023 (36) in Kraft und entspricht in seiner Bedeutung dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 für die Anwendungsgebiete POMC- (inkl. PCSK1) oder LEPR-Mangel Adipositas (37).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMCIVREE <sup>TM</sup> (Setmelanotid) wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von <b>Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)</b> , durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel.	ja	2. September 2022 (BBS)	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: EC (3); EMA (5)			

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Als Quellen der Angaben in Tabelle 2-3 wurden die am 2. September 2022 erteilte Zulassung für das Anwendungsgebiet BBS durch die Europäische Kommission, die aktualisierte deutsche Fachinformation (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für IMCIVREE™ (Setmelanotid) und die Erteilung und Bestätigung der Orphan Designation für Setmelanotid im Anwendungsgebiet BBS herangezogen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMCIVREE™ (Setmelanotid) wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von <b>Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls</b> im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch <b>Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.</b>	16. Juli 2021
Quelle: EC (2); EMA (5)	

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

Als Quellen der Angaben in Tabelle 2-4 wurden die am 16. Juli 2021 erteilte Zulassung für die Anwendungsgebiete POMC-Mangel und LEPR-Mangel Adipositas durch die Europäische Kommission und die aktualisierte deutsche Fassung der Fachinformation (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für IMCIVREE™ (Setmelanotid) herangezogen.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

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

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Classification. 14.12.2021.
2. 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. 16.07.2021.
3. European Commission (EC). Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision (2021)5475 (final) for “Imcivree-Setmelanotide”, an orphan medicinal product for human use. EU/1/21/1564 - EMEA/H/C/005089/II/0002/G.; 02.09.2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. IMCIVREE. International non-proprietary name: Setmelanotide. Procedure No. EMEA/H/C/005089/II/0002/G. EMA/677091/2022. 21.07.2022.
5. European Medicines Agency. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 22.03.2023.
6. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Fachinformation. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung. Rote Liste.; Stand 31.10.2022.
7. Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung. Stand 15.03.2023.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID-SE 2023. 2023.
9. Orphanet. ORPHA:110. Bardet-Biedl-Syndrom. 2022.
10. Forsyth R and Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. GeneReviews (®). edn. Edited by Adam MP, Everman DB et al. Seattle (WA). Created: 14. July 2003. Update 23. July 2020. 2023.
11. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):8-13.
12. Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:115-32.
13. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. Mol Metab. 2017;6(10):1321-9.
14. Guo DF, Lin Z, Wu Y, Searby C, Thedens DR, Richerson GB, et al. The BBSome in POMC and AgRP Neurons Is Necessary for Body Weight Regulation and Sorting of Metabolic Receptors. Diabetes. 2019;68(8):1591-603.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Wang Y, Bernard A, Comblain F, Yue X, Paillart C, Zhang S, et al. Melanocortin 4 receptor signals at the neuronal primary cilium to control food intake and body weight. *J Clin Invest.* 2021;131(9).
16. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021;48:101206.
17. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.5 Clinical Overview. 2022.
18. Bardet-Biedl Syndrome Guideline Development Group. Management of Bardet-Biedl Syndrome. A Clinical Guideline.; 14.04.2014.
19. Herrmann G WM, von Schnurbein J. Monogene Formen der Adipositas beim Menschen, Pathophysiologie, Klinik und Therapieoptionen, Klinik und Therapieoptionen. 2018;12(04): 162-167.
20. von Schnurbein J WM, 2017,. Monogene Adipositas. *Medizinische Genetik* 2017;29(04): 348-359.
21. Mensink GBM SA, Haftenberger M. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:786-94.
22. World Health Organization (WHO). Fact Sheet. Obesity and Overweight. 09.06.2021.
23. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
24. Huvenne H, Dubern B, Clement K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts.* 2016;9(3):158-73.
25. Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, Roubert P, Plas P, Halem HA, et al. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. *Peptides.* 2009;30(10):1892-900.
26. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021;16(2):e12703.
27. Myers MG, Jr., Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature.* 2012;491(7424):357-63.
28. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2016;48(3):e216.
29. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassenen Ausnahmen. Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). 20.04.2023.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

31. 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). 20.04.2023.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. 06.09.2022.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. 06.09.2022.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) –Setmelanotid. 16.02.2023.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotid. 16.02.2023.
36. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) - Setmelanotid. Vom 16, Februar 2023. . 19.04.2023.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Setmelanotide. 20.01.2022.