

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotid (IMCIVREE™)

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Modul 3A

Bardet-Biedl Syndrom

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

Stand: 15.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	68
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Genetik von BBS (autosomal rezessiver, selten auch oligogener Erbgang).....	15
Tabelle 3-2: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter Berücksichtigung des Body Mass Index (BMI)	22
Tabelle 3-3: Prävalenz für Bardet-Biedl-Syndrom	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Herleitung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Zeitraum 2023 - 2027	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-11: Titrationsschema und Dosisanpassung für Setmelanotid für Erwachsene und Kinder ab 16 Jahren sowie Kinder von 6 bis < 16 Jahren.....	39
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	45
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-17: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren	50
Tabelle 3-18: Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren	51
Tabelle 3-19: Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung	52
Tabelle 3-20: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung	53
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen.....	57
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	63

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Leptin-Melanocortin-Signalweg.....	18
Abbildung 3-2: Die Rolle des BBSome bei der Bereitstellung von LEPR an der Zelloberfläche.....	19
Abbildung 3-3: Auswirkungen von gestörtem LEPR <i>trafficking</i> auf den MC4R-Signalweg..	19
Abbildung 3-4: Setmelanotid Wirkmechanismus und MC4 Rezeptor Stoffwechselweg.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AgRP	Agouti-related peptide
AM	Arzneimittel
ARC	Nucleus arcuatus
AVP	Apothekenverkaufspreis
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI	Body Mass Index
BSC	Best supportive care
BSG	Bundessozialgericht
CRIBBS	Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
IU	International Unit
LEPR	Leptinrezeptor
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
PKV	Private Krankenversicherung
PNV	Nucleus paraventricularis
POMC	Proopiomelanocortin
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
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.

Setmelanotid (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 (1-4).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Anwendungsgebiet BBS. Setmelanotid (IMCIVREETM) wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die Orphan Designation im Anwendungsgebiet zuerkannt (5, 6).

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 Setmelanotid 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 (7, 8). Gemäß § 12 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist lediglich das Ausmaß des beanspruchten therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens nachzuweisen. Dieser Vorgabe wird im vorliegenden Dossier entsprochen.

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. Weiter setzt das BSG fest, dass bei Fehlen einer zVT das zu bewertende Produkt als Solist einzustufen ist und die Nutzenbewertung abgebrochen werden muss. Auch eine Berücksichtigung von Arzneimitteln, deren Einsatz außerhalb ihrer Zulassung erfolgen würde (off-label use), kommt für die Bestimmung der zVT nach dem BSG nicht in Betracht. Auch wenn sich die Entscheidung des BSG formal auf ein pharmazeutisches Produkt ohne Orphan Designation bezieht, ist der pharmazeutische Unternehmer der Auffassung, dass der Beschluss des BSG auch in Zusammenhang mit dem vorgelegten Nutzendossier für Setmelanotid zu beachten ist. Dies gilt insbesondere angesichts der Tatsache, dass der G-BA im Beratungsgespräch explizit festgelegt hat, dass für BBS keine zugelassene zVT vorliegt, in dem er Best-Supportive Care (BSC) als zVT festgelegt hat. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als BSC ist vom G-BA als nicht rechtmäßig befunden worden.

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 24. November 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-244 ein Beratungsgespräch zur ZVT gemäß § 8 Abs 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA statt (9-11). Im Rahmen dieser Beratungsanforderung hat der G-BA die ZVT (in

Zusammenhang mit einem möglichen Überschreiten der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) wie folgt bestimmt:

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

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 mit der Vorgangsnummer 2022-B-244 wurden als Quelle die gültige Fachinformation und die europäische Zulassung für Setmelanotid im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Weiterhin berücksichtigt wurde die erteilte Orphan Designation im Anwendungsgebiet. Diskutiert wurden auch mögliche Auswirkungen des Urteils des BSG zu Regadenoson vom 22. Februar 2023.

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). 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.

2. 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.

3. European Medicines Agency. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 22.03.2023.

4. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Fachinformation. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung. Rote Liste.; Stand 31.10.2022.

5. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Setmelanotide for the treatment of Bardet Biedl syndrome. EMADOC-628903358-1304. 18.12.2019.

6. European Medicines Agency (EMA). Orphan maintenance assessment report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Imcivree (Setmelanotid); Treatment of Bardet-Biedl syndrome. EMA/OD/0000074865. EMADOC-1700519818-890574. 02.09.2022.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 15.12.2022. 07.04.2023.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 03.08.2021.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-244. Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei Patientinnen und Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). 05.12.2022.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-244 Setmelanotid. 05.12.2022.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-244 (Setmelanotid). Oktober 2022. 05.12.2022.

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 Regulation des Körpergewichts 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 berücksichtigt, weniger oder gesünder zu essen. 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 oder auch 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 Setmelanotid stehende seltene genetische Form der Adipositas bedingt durch das BBS (Orphacode: 110, Alpha-ID: I125124) (4, 5) führt zu solchen Störungen der Regelkreise der Energiehomöostase. Diese seltene Erkrankung ist durch den

Funktionsverlust wichtiger Regulationsfaktoren im zentralen Nervensystem (ZNS) und der neuroendokrinen Signalübertragung und eine nicht beherrschbare Hyperphagie gekennzeichnet. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass die Störung innerhalb des homöostatischen Systems lokalisiert ist, das sich einer bewussten Einflussnahme entzieht.

Klinische Symptomatik und Begleiterkrankungen bei BBS

Das klinische Bild des BBS ist vielgestaltig und wird allgemein als ein Syndrom beschrieben, das eine Bandbreite von Krankheitsbildern unter Beteiligung einer variablen Anzahl von Organsystemen beinhalten kann. Der Erkrankung liegt eine genetisch bedingte Ziliopathie zugrunde, die in nachfolgenden Abschnitten charakterisiert wird. Die betroffenen Patienten prägen eine Vielzahl von Merkmalen der Erkrankung aus, welche die Entwicklung und Reifung der betroffenen Kinder und Jugendlichen und die Gesundheit und Lebensqualität in allen Altersgruppen stark beeinträchtigen. Diese Merkmale 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 (6). Das BBS-Syndrom führt oft zu einem lebenslangen schweren Krankheitsgeschehen mit kontinuierlicher Behandlungsbedürftigkeit, in dem Hyperphagie und Adipositas eine zentrale Rolle einnehmen. Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet kommen mit einem normalen Geburtsgewicht zur Welt, entwickeln jedoch in den meisten Fällen bereits ab Geburt und frühester Kindheit eine ausgeprägte Hyperphagie. Bei den meisten Patienten und Patientinnen mit Bardet-Biedl Syndrom kommt es schon in den frühen Lebensjahren zu einer sehr starken Gewichtszunahme, die sich im Laufe des Lebens fortsetzt und mit erheblichen Langzeitfolgeschäden verbunden ist. Unter den sechs- bis elfjährigen BBS-Patienten liegt der Anteil der Fettleibigen bei etwa 83 Prozent (7).

Genetisch bedingte Adipositas mit Hyperphagie

Hyperphagie ist charakterisiert durch exzessive Nahrungsaufnahme und im DSM-IV-R als psychiatrische Erkrankung (loss of control eating) eingestuft (8). 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 führen kann. 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. BBS, Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel-Adipositas, Leptinrezeptor (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.

Bei BBS sind zelluläre Substrukturen im Hypothalamus, die für den geordneten Ablauf neuronaler Regelkreise im Zusammenhang mit Hungergefühl und Sättigung essenziell sind, aufgrund einer genetisch bedingten Ziliopathie gestört. Einzelheiten sind im Abschnitt

Neuronale Regulierung des Energiehaushalts beschrieben. Mittlerweile gilt ein enger Zusammenhang zwischen genetisch bedingten Störungen der Zilienfunktion und der Entstehung von Adipositas als wissenschaftlich gesichert (9). Die Ziliopathie bewirkt einen gestörten Transport von LEPR-Molekülen in den POMC-Neuronen, was dazu führt, dass das Sättigungssignal Leptin aus der Peripherie nicht erkannt wird und die Signalkaskade, die unter physiologischen Bedingungen mithilfe von melanozyten-stimulierendem Hormon (MSH) zur Aktivierung des Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R) führen würde, nicht geordnet stattfindet (10). Das Ergebnis ist eine funktionelle Leptinresistenz (11). Diese hat massive Konsequenzen für die Regulierung von Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Energieumsatz. Klinisch manifestiert sich eine Hyperphagie, die bei mehr als 90 Prozent der Betroffenen bereits im Alter von fünf Jahren in Übergewicht oder Adipositas resultiert (5).

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, 12-15). 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 (16-18). Von zentraler Bedeutung für die Steuerung des Energiehaushaltes ist die Regulierung von Hunger und Nahrungsaufnahme durch das ZNS und hier insbesondere den Hypothalamus (19-21).

Genetisch bedingte Adipositas und Setmelanotid

Während die vorgenannten Ursachen (Lebensverhältnisse, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel) und auf diese Faktoren ausgerichtete Therapieoptionen bestimmend sind für die überwiegende Mehrzahl von Patienten mit Adipositas, gilt dies grundsätzlich nicht für das Anwendungsgebiet von Setmelanotid (22). Dieses ist bestimmt als: „Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Propiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren“. Im Sinne der Zulassung ist für eine Behandlung mit Setmelanotid eine molekulargenetische Bestätigung der Diagnose zwingend erforderlich. Auch besteht die Vorgabe, dass die Behandlung mit Setmelanotid von einem Arzt mit Erfahrung im Bereich Adipositas mit zugrunde liegender

genetischer Ätiologie verordnet und überwacht werden sollte. Patienten mit sonstigen Formen von vererbter Adipositas (23-25) sind entsprechend der gültigen Zulassung von einer Behandlung mit Setmelanotid ausgeschlossen. In Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Setmelanotid ist es daher zielführend, das zugelassene Anwendungsgebiet als eine eindeutig definierte genetisch bedingte Adipositas (4, 5) 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 (23-25). Von besonderer Bedeutung sind strukturelle Veränderungen von Genen, welche für Proteine kodieren, die in die Regulation von Hunger und Energiehaushalt eingebunden sind. Hierbei kommt neuroendokrinen Signalwegen des Hypothalamus und hier wiederum besonders dem MC4R Stoffwechselweg eine zentrale Bedeutung für die Steuerung und den Erhalt der Energiebilanz zu.

Die funktionelle Charakterisierung der in diesen Stoffwechselweg eingebundenen Proteine, ihrer Funktion und Fehlfunktion im Stoffwechsel erfolgte in den zurückliegenden 30 Jahren. Beginnend mit der Charakterisierung des Leptin-Gens im Jahr 1994, der erstmaligen Entdeckung von Mutationen (LEP, LEPR) im Jahr 1998 und der Entdeckung von weiteren relevanten Mutationen in den Folgejahren gelang ein umfassendes Verständnis von Regelkreisen zur Kontrolle des Energiestoffwechsels und ihrer Störung. Nachgewiesen wurde auch die Notwendigkeit intakter Primärzilien für eine effektive zentrale Kontrolle des Energiestoffwechsels, konkret des MC4R Stoffwechselweges (26).

Die in Zusammenhang mit der für BBS erteilten Zulassung für Setmelanotid relevanten Varianten sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert und werden mit einer sehr geringen Prävalenz vererbt. Die in der Zulassung spezifizierete genetische Bestätigung des BBS wird durch Nachweis einer Mutation in einem der mit BBS in Kausalzusammenhang stehenden Gene erbracht (für eine Übersicht siehe Tabelle 3-1). Die aus diesen Mutationen resultierende Beeinträchtigung der hypothalamischen Signalübertragung, konkret der gestörte Transport von LEPR-Molekülen in den POMC-Neuronen des Hypothalamus mit der Konsequenz einer unzureichenden Aktivierung des MC4R (näher erläutert im Abschnitt [Neuronale Regulierung des Energiehaushaltes](#)) ist kausale Ursache für die beobachtete Krankheitsdynamik im betrachteten Anwendungsgebiet, die bereits ab frühester Kindheit zu ausgeprägter Hyperphagie und Adipositas mit schwerster Ausprägung führen kann. In diesem Sinne unterscheiden sich die Patienten im Anwendungsgebiet von allen sonstigen Patienten mit Adipositas, für die nicht-invasive Behandlungen wie Ernährungsumstellung, Verhaltensänderung und Bewegungsförderung in Frage kommen.

Tabelle 3-1: Genetik von BBS (autosomal rezessiver, selten auch oligogener Erbgang)

Gen	Synonym	Chromosomale Lokalisation	OMIM-Nummer
BBS1	–	11q13.2	209901
BBS2	–	16q13	606151

Gen	Synonym	Chromosomale Lokalisation	OMIM-Nummer
BBS3	ARL6	3q11.2	608845
BBS4	–	15q24.1	600374
BBS5	–	2q31.1	603650
BBS6	MKKS	20p12.2	604896
BBS7	–	4q27	607590
BBS8	TTC8	14q31.3	608132
BBS9	–	7p14.3	607968
BBS10	–	12q21.2	610148
BBS11	TRIM32	9q33.1	602290
BBS12	–	4q27	610683
BBS13	MKS1	17q22	609883
BBS14	CEP290	12q21.32	610142
BBS15	WDPCP	2p15	613580
BBS16	SDCCAG8	1q43-q44	613524
BBS17	LZTFL1	3p21.31	606568
BBS18	BBIP1	10q25.2	613605
BBS19	IFT27	22q12.3	615870
BBS20	IFT172	2p23.3	607386
BBS21	CFAP418	8q22.1	614477
CEP19	–	3q29	615586
IFT74	–	9p21.2	608040
NPHP1	–	2q13	607100
SCAPER	–	15q24.3	611611

Quelle: Orphanet 2022 (5).

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man Database

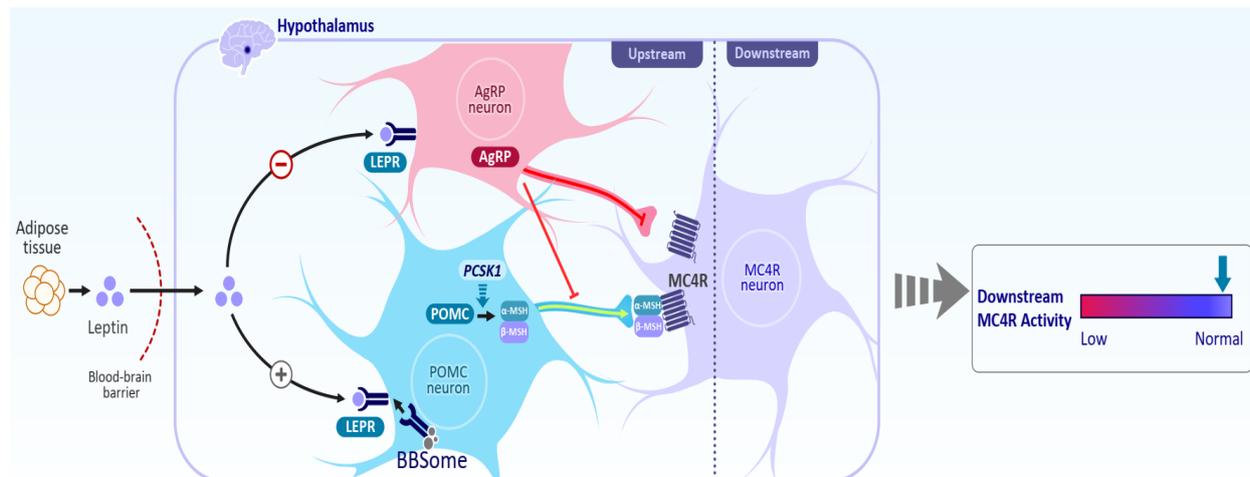
Neuronale Regulierung des Energiehaushaltes

Der Regelkreis zur neuronalen Steuerung des Energiehaushaltes ist komplex, wobei dem ZNS 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. 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 (20, 21, 27-30). Morphologische Korrelate im komplexen Geschehen des Energiehaushaltes sind hierbei zwei neuronale Kerne,

der ARC und der Nucleus paraventricularis (PVN), die beide im Hypothalamus lokalisiert sind und unterschiedliche Aufgaben wahrnehmen. Die Aufgabe des ARC 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 seine Nähe zum dritten Ventrikel und zur 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. Der ARC ist die primäre neuronale Detektionsstruktur für metabolische Signale des Hypothalamus und somit des gesamten Organismus. Im Gegensatz hierzu ist der mehr median im Hypothalamus lokalisierte neurosekretorische PVN als Taktgeber des Energiestoffwechsels durch Freisetzung von Neuropeptiden und Neurohormonen (z. B. Oxytocin) zentral an der Regulation neuroendokriner Funktionen und des Energiehaushaltes beteiligt.

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 MC4R vermittelt ([Abbildung 3-1](#)). Antagonistisch wirksam werden in diesem Zusammenhang hungersteigernd (orexigen) die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related peptide (AgRP)-Neurone mit den beiden Neuropeptiden Neuropeptid NPY und AgRP und hungerhemmend (anorexigen) die POMC-Neurone, welche Promelanocortin (PC1) sezernieren, das eine Vorstufe des Neuropeptids MSH darstellt. Beide Neuronentypen werden von im Blut zirkulierendem Leptin über Leptinrezeptoren (LEPR) in der Zellmembran der Neurone in antagonistischer Weise aktiviert ([Abbildung 3-1](#)). Leptin ist ein Proteohormon, das überwiegend im Fettgewebe 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 Leptinrezeptor-vermittelte Hemmung der NPY/AgRP-Neurone zur reduzierten Synthese und Freisetzung von NPY und AgRP. Im Gegensatz hierzu führt Leptin an POMC-Neuronen zu einer verstärkten Synthese und Freisetzung von PC1 und nachfolgend α -MSH. Eine Steigerung der Leptinkonzentration im Blut führt somit zur Abschwächung der orexigenen Komponente und Verstärkung der anorexigenen Komponente des betroffenen Regelkreises und infolgedessen zu einer Reduktion von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme. Umgekehrt führt eine Reduktion der Leptinkonzentration zur Verstärkung der orexigenen Komponente und Abschwächung der anorexigenen Komponente und infolgedessen zu einer Steigerung von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme.

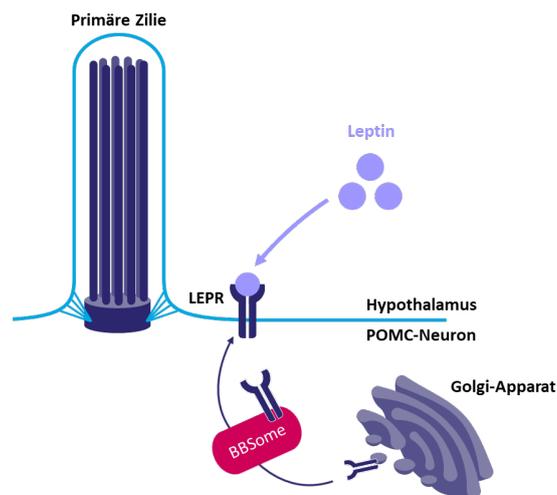
Abbildung 3-1: Leptin-Melanocortin-Signalweg



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

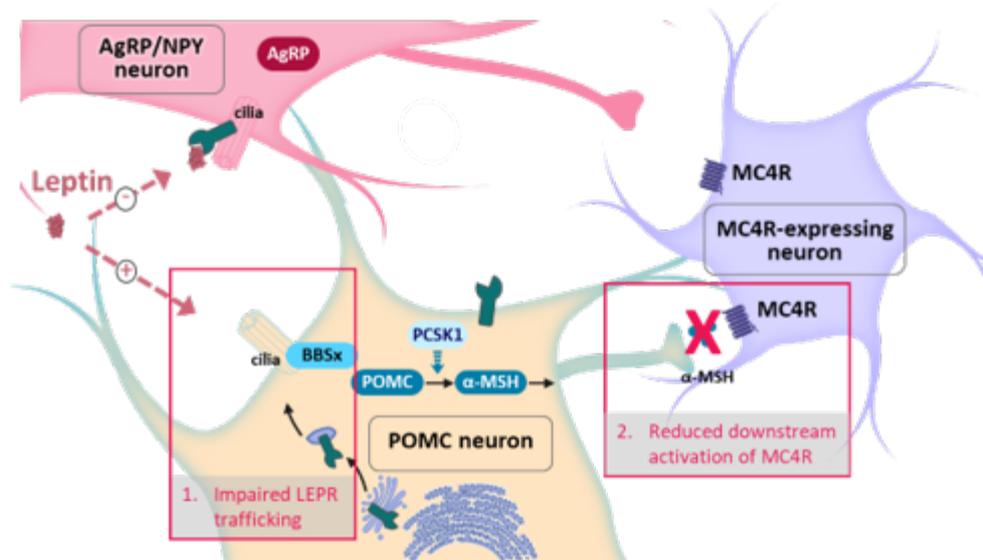
Hyperphagie und Adipositas bei BBS beruhen auf einer genetisch bedingten massiven Störung an einer als Primärzilie bezeichneten zellulären Ausstülpung, welche für die hypothalamische Steuerung der Energiehomöostase, insbesondere auf der Ebene der POMC-Neurone, unverzichtbar ist und die strukturelle Plattform für neuroendokrine Signalkaskaden bildet. Viele der 25 mit BBS in Zusammenhang stehenden Gene kodieren für das sogenannte BBSome, einen Proteinkomplex, der den Transport von Signalproteinen und Rezeptormolekülen an der Primärzilie bewerkstelligt. Andere Gene sind am Zusammenbau des BBSome-Komplexes beteiligt. Wie in [Abbildung 3-2](#) dargestellt, ist das BBSome dafür zuständig, Leptinrezeptormoleküle an der Zellmembran von POMC-Neuronen bereitzustellen und sie damit in die Lage zu versetzen, Sättigungssignale (Leptin) aus der Peripherie erkennen. Wenn das BBSome diese Aufgabe nicht erfüllt und der Transport (im englischen als „*trafficking*“ bezeichnet) der LEPR-Moleküle vom Ort ihrer Synthese zum Zielort an der Zellmembran einbricht, dann fehlen die LEPR-Moleküle an der Zellmembran, und das auflaufende Leptin wird nicht erkannt. Die unter physiologischen Bedingungen durch Leptin ausgelöste Signalkaskade findet nicht mehr geordnet statt. Konkret bedeutet dies, dass die Synthese der MSH-Vorstufe PC1 an den POMC-Neuronen nicht induziert wird. Damit unterbleibt die Bildung von α -MSH, sodass der MC4R keine entsprechende Aktivierung erfährt. Dieser Zusammenhang ist in [Abbildung 3-3](#) verdeutlicht.

Abbildung 3-2: Die Rolle des BBSome bei der Bereitstellung von LEPR an der Zelloberfläche



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Abbildung 3-3: Auswirkungen von gestörtem LEPR trafficking auf den MC4R-Signalweg



Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine antagonistische Kontrolle von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme durch den PVN. Hierbei projizieren die NPY/AgRP-Neurone des ARC auf Neurone in speziellen Lokalisationen des PVN sowie weiteren Regionen des Hypothalamus, des Hirnstammes und des Rückenmarks. Hiermit vergleichbar projizieren auch die POMC-Neurone des ARC auf die gleiche Neuronenpopulation des PVN. Die bereits zuvor skizzierte Integrationsleistung von orexigenen und anorexigenen Signalen erfolgt auf der Ebene des MC4R an den PVN-Neuronen, die Input von beiden vorgeschalteten Armen des Regelkreises erhalten ([Abbildung 3-1](#)). Ein gesteigerter Input der POMC-Neurone in Verbindung mit einem reduzierten Input der NPY/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

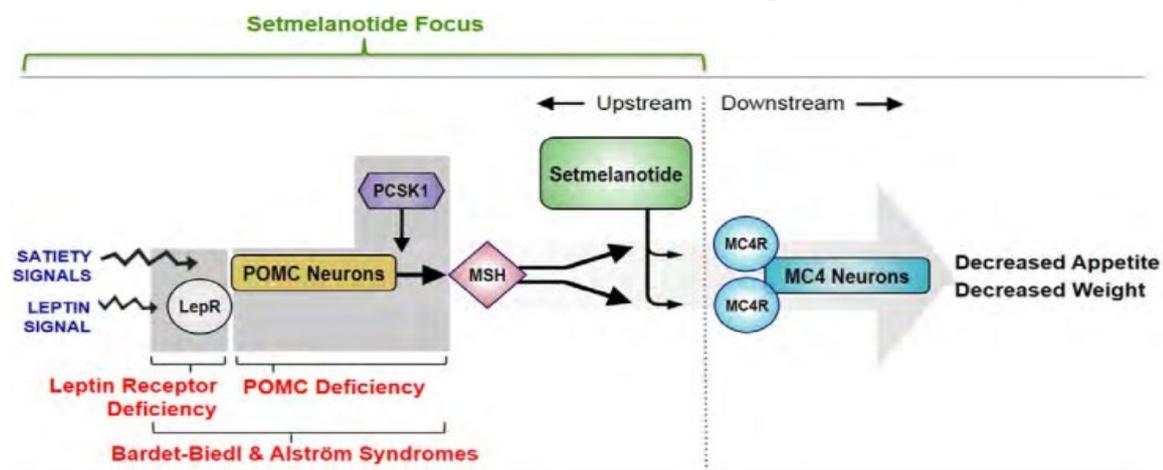
Zusammenhang die Signalübertragung auf den PVN über den MC4R vermittelt, dem somit eine zentrale Rolle im Energiehaushalt des Organismus zukommt und der folgerichtig Namensgeber des MC4R-Stoffwechselweges ist.

Bei einer gestörten Erkennung des aus der Peripherie auflaufenden Sättigungssignals Leptin aufgrund fehlender LEPR-Moleküle bricht die Signalkaskade ein; das Ergebnis ist eine dauerhafte Störung des Gleichgewichts der Gegenspieler AgRP und α -MSH am MC4R mit der Folge einer Verstärkung der orexigenen Komponente und Abschwächung der anorexigenen Komponente des Regelkreises.

Energiehaushalt und Setmelanotid

In Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Setmelanotid bedeutungsvolle endogene Liganden des MC4 Rezeptors sind α -MSH und dessen Gegenspieler AgRP. MC4 Rezeptoren auf Neuronen des PVN 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-Inputs im Vergleich zu α -MSH, wie es bei beeinträchtigtem Transport von LEPR-Molekülen in den POMC-Neuronen zu erwarten ist, führt zu einem übersteigerten orexigenen Input und in Folge zu einem verstärkten Hungergefühl, einer verstärkten, unkontrollierbaren Nahrungsaufnahme und letztlich Übergewicht und Adipositas. Patienten mit BBS-Mutationen 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 Setmelanotid ein. Setmelanotid ist ein Analogon des humanen α -MSH und daher in der Lage, den beim 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 wiederhergestellt ([Abbildung 3-3](#)).

Abbildung 3-4: Setmelanotid Wirkmechanismus und MC4 Rezeptor Stoffwechselweg



LepR: Leptin receptor; MC4: Melanocortin-4; MC4R: Melanocortin-4-Rezeptor; MSH: Melanozyten-stimulierendes-Hormon; PCSK1: Prohormon-Konvertase-1; POMC: Proopiomelanocortin

Quelle: Rhythm Pharmaceuticals, Inc.; eigene Darstellung (31)

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.

Wie bei den bestehenden Ausnahmetatbeständen zum Verordnungs Ausschluss gemäß AM-RL von Setmelanotid (diese sind genetisch bestätigte[r], durch Funktionsverlustmutationen bedingter biallelischer POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischer LEPR-Mangel bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren) führt auch das Bardet-Biedl Syndrom zu unkontrollierbarem Hunger, der auf einem Gendefekt beruht. Konventionelle Adipositas-Behandlungen zeigen hier kaum Erfolg, und die starke Gewichtszunahme ist somit nicht durch Lebensstiländerungen zu beeinflussen. Daher wurde das Bardet-Biedl Syndrom auf Beschluss des G-BA am 16. Februar 2022 als weitere Ausnahme zum Verordnungs Ausschluss von Setmelanotid in die Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen (32).

Eine weitergehende Diskussion der Krankheits Schwere und in der Regelversorgung berücksichtigte Interventionen und unterstützenden Maßnahmen wird nachfolgend unter Berücksichtigung der medizinischen Literatur und Empfehlungen in Behandlungsleitlinien geführt.

Übergewicht und Adipositas – Erfassung und Einordnung der Krankheits Schwere

Die Zulassungspopulation für Setmelanotid (22) ist definiert durch die Krankheitsausprägungen Hunger und Adipositas. Für die Krankheitsausprägung Hunger sind in der medizinischen Literatur keine validierten Angaben zur Einordnung der Krankheits Schwere, des therapeutischen Bedarfs und des Therapieerfolgs von medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen sowie von unterstützenden Maßnahmen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen verfügbar.

Für die Krankheitsausprägung Adipositas wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in der Regel der Body Mass Index (BMI) als Maß für die Krankheits Schwere herangezogen (33-36). Während eine Quantifizierung der Adipositas, des Therapiebedarfs und Therapieerfolgs für Erwachsene direkt aus dem ermittelten BMI abgeleitet werden kann, erfolgt sie bei Kindern und Jugendlichen gegenüber standardisierten Referenzwerten. Eine Übersicht von etablierten Klassifikationen des Körpergewichtes unter Verwendung des BMI ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter Berücksichtigung des Body Mass Index (BMI)

Klassifikation	Erwachsene	Kinder und Jugendliche	
	BMI	BMI z	BMI-Referenzperzentilen
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 Jugendliche)			≥ 99,5

BMI: Body mass index; P: Perzentil

Quellen: DAG/DGKJ (33), WHO (34), RKI (35)

Bei Kindern und Jugendlichen ist zu berücksichtigen, dass in der Wachstums- und Reifungsphase mit ständigen Veränderungen von Körperlänge und Körpergewicht und deshalb auch mit BMI-Schwankungen zu rechnen ist, die bei gesunden Jugendlichen gleichen Alters und Geschlechts eine erhebliche natürliche Schwankungsbreite aufweisen. Im Kindes- und Jugendalter sollte die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas deshalb anhand geschlechtsspezifischer Altersperzentilen für den BMI erfolgen. Die Bestimmung der zu berücksichtigenden BMI-Perzentilen und damit korrespondierenden BMI-Grenzwerte erfolgt für die relevante pädiatrische Gesamtbevölkerung und getrennt für Jungen und Mädchen und Altersgruppen. Datengrundlage der berücksichtigten Zuordnung in Deutschland sind die in der S3-Leitlinie der DAG/DGKJ (33) angegebenen Referenzwerte nach Kromeyer-Hausschild für die Gruppe der 15- bis 18-Jährigen ergänzt um die Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98). Bei Berücksichtigung von Referenzperzentilen für den BMI von Jungen und Mädchen von 0 bis 23 Jahren zeigt ein BMI oberhalb der 90. bzw. der 97. und 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile einer Referenzdatentabelle das Vorliegen von Übergewicht, Adipositas bzw. extremer Adipositas an. Analog hierzu werden Kinder und Jugendliche mit einem BMI unterhalb der 3. Perzentile ihrer Referenzgruppe als untergewichtig eingestuft, so dass die resultierende Spanne für Normalgewicht von ≥ 3 bis < 90 reicht (siehe Tabelle 3-2, rechte Spalte). Ergänzende Angaben zu Referenzperzentilen für Personen bis 79 Jahre sind verfügbar (37).

Ein der Perzentil-Methode äquivalentes Verfahren zur Quantifizierung von Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, das ebenfalls auf Referenzwerten beruht, ist die Verwendung von BMI z Scores (auch BMI standard deviation genannt). Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Kovariablen 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 Jugendliche gelten als übergewichtig ab einem BMI z Score von + 1,282 und als adipös ab einem BMI z Score von + 1,881 (Tabelle 3-2, mittlere Spalte). In diesem Sinne sind BMI-Perzentile und BMI z-Scores äquivalent, da sie mittels einer mathematischen Transformation ineinander umgewandelt werden können.

Zusammenfassend ergibt sich aus der vorgenannten Diskussion der ermittelten BMI-Spannen, dass das absolute Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen nur eingeschränkt aussagefähig für die Einordnung der Krankheitsschwere ist. Ein deutlich aussagesicherer Messwert zur Einordnung von Übergewicht und Adipositas ist der aus dem Körpergewicht und Körperlänge abgeleitete BMI (kg/m^2). Dabei ist zwingend zu beachten, dass für Kinder und Jugendliche aufgrund der großen Schwankungsbreite von Größe und Gewicht auch innerhalb von Kohorten gleichen Alters und Geschlechts eine zusätzliche Einordnung des ermittelten BMI erforderlich ist, die diese Schwankungsbreite berücksichtigt. Hierzu eignen sich zwei Methoden: zum einen der Vergleich von gemessenen Individualdaten mit definierten BMI-Referenzperzentilen sowie zum anderen die Berechnung der Abweichung des gemessenen Individualwertes vom Mittelwert der jeweiligen gleichgeschlechtlichen Alterskohorte mittels BMI z-Score.

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 Prävalenz im Anwendungsgebiet liegen Daten von Orphanet (5) und der wissenschaftlichen Literatur (38-49) vor. Die Gesamtheit der verfügbaren und

berücksichtigten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz im betrachteten Anwendungsgebiet sind zusammenfassend in Tabelle 3-3 dargestellt.

Auf die USA und Europa bezogen schätzt Orphanet die Prävalenz von BBS auf 0,10 und 0,17 pro 10.000 Personen (5). Für Europa nimmt Orphanet Bezug auf Angaben aus Dänemark und auf La Réunion, Frankreich, wobei in diesem Fall mögliche Verzerrungseffekte aufgrund einer isolierten Population mit hohem Grad an Blutsverwandtschaft nicht auszuschließen sind. Anzumerken ist, dass Orphanet für Angaben zur Prävalenz von BBS keine Quellen angibt.

Auf Europa bezogen wird in der weiteren wissenschaftlichen Literatur die Erkrankungsprävalenz auf 0,06–0,08 pro 10.000 Personen geschätzt (38, 42, 44). In ihrer Schätzung beziehen sich Janssen et al. 2011 (38) auf ältere Erhebungen in Dänemark, Schweiz und Großbritannien (39-41). Die hiermit korrespondierenden Schätzungen von Forsythe et al. (42) zur Prävalenz in Nordeuropa von 0,06 pro 10.000 beruhen auf einer in den GeneReviews der Universität Washington publizierten Analyse von Daten der Jahre 1993 bis 2003, die zuletzt im Jahr 2011 aktualisiert wurden (43). Ergänzend berichteten Rooryck et al 2008 (44) ebenfalls eine Prävalenz von 0,06 -0,08 pro 10.000 Personen und beziehen sich hierbei auf eine Publikation aus dem Jahr 1989, die sich mit der klinischen Charakterisierung von BBS befasst (45). Grundsätzlich ist anzumerken, dass alle verfügbaren Schätzungen der Prävalenz auf ältere Publikationen, vor Einführung einer molekulargenetischen Diagnostik, zurückgehen.

Punktuell erhobene Daten für einzelne Länder bzw. Regionen weisen eine Spanne von 0,003 bis zu 2,7 pro 10.000 Personen auf (Tabelle 3-3, siehe auch (50)). Die Gründe für die Zahlendifferenzen müssen hier offenbleiben, wobei festzustellen ist, dass die entsprechenden Studien große methodische Unterschiede und oft sehr kleine Fallzahlen in kleinen Populationen aufweisen, sodass die auf dieser Basis errechneten Prävalenzen mit erheblichen Unschärfen einhergehen dürften. Für isolierte Populationen mit einem hohen Grad an Blutsverwandtschaft (z. B. in Färöer, Kuwait, Neufundland, La Réunion) wurden höhere Prävalenzen berichtet, so dass keine Anwendbarkeit der Schätzungen auf die deutsche Versorgungssituation besteht.

Tabelle 3-3: Prävalenz für Bardet-Biedl-Syndrom

Quelle	Prävalenz von BBS ¹	Anmerkungen
Orphanet (5)	Dänemark: 0,17 USA: 0,1	Keine Quellen angegeben
Janssen (38)	Europa: 0,06–0,08	1 pro 160.000; 1 pro 125.000; Erhebungen in Dänemark, Großbritannien und Schweiz (39-41)
Forsythe (42)	Nordeuropa: 0,06	1 pro 160.000 Dieser Prävalenz beruht auf einer Analyse von Daten der Jahre 1993 bis 2003, zuletzt aktualisiert im Jahr 2011 (43).
Rooryck et al. (44)	Europa: 0,06–0,08	1 pro 175.000 – 1 pro 125.000 Diese Publikation aus dem Jahr 2008 zitiert bezüglich der Prävalenzspanne eine klinische

Quelle	Prävalenz von BBS ¹	Anmerkungen
		Publikation aus dem Jahr 1989 (45) die sich mit der klinischen Charakterisierung von BBS befasst.
Jeziorny et al. (46)	Polen 0,003	Diese Prävalenz basiert auf einer Hochrechnung von 10 genetisch bestätigten Fällen auf die Gesamtbevölkerung
Gouronc (47)	La Réunion (Frankreich): 0,15-0,22	Isolierte kleine (<1 Million) Population mit hohem Grad von Blutsverwandtschaft
Katsanis (48)	Kuwait: 0,74 Neufundland (Kanada): 0,57	1 pro 17.500 in Neufundland; 1 pro 13.500 in Kuwait Isolierte kleine (<1 Million) Population mit hohem Grad von Blutsverwandtschaft
Hjortshoj (49)	Färöer: 2,7	1 pro 3.700 Isolierte kleine (<1 Million) Population mit hohem Grad von Blutsverwandtschaft

¹ Angaben normiert je 10.000 Personen

In Zusammenhang mit dem Orphan Drug Verfahren für Setmelanotid zur Behandlung von BBS geht die EMA von einem oberen Grenzwert für die Prävalenz von <0,2 je 10.000 aus (50). Weiter führt die EMA aus, dass dieser Grenzwert äquivalent ist zu einer Gesamtzahl Patienten in der Europäischen Union von < 5.000 Patienten mit BBS 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.

Zusammenfassend wird den Angaben von Orphanet (5) und wissenschaftlichen Publikationen, die sich auf Angaben aus europäischen Staaten beziehen (38, 42, 44), die höchste wissenschaftliche Validität zuerkannt, und diese Zahl zur Abschätzung der Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet und der Versorgungsanteile in Kapitel 3.3.6 verwendet. Aufgrund einer fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden wissenschaftliche Publikationen, die sich auf sehr kleine Fallzahlen (46) und auf isolierte Populationen mit einem hohen Grad von Blutsverwandtschaft beziehen (47-49), keine Berücksichtigung.

Die hieraus resultierenden Spannen für die Prävalenz im Anwendungsgebiet sind wie folgt definiert:

- Unterer Grenzwert: 0,06 je 10.000, unter Berücksichtigung von Schätzungen aus der wissenschaftlichen Literatur (38, 42, 44).
- Oberer Grenzwert: 0,17 je 10.000, unter Berücksichtigung von Schätzungen von Orphanet (5).

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 von BBS-Adipositas weisen nicht auf eine mögliche Änderung der Prävalenz im betrachteten Anwendungsgebiet hin. Zur Prognose von Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre erwies sich die aktuelle, 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland als nicht zielführend, da sie eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Varianten mit Zu- oder Abnahme der Bevölkerung beschreibt und als plausibel einstuft (51). Daher wird auf die vorausgegangene 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland zurückgegriffen, die im 5-Jahres-Zeitraum von 2021 bis 2025 lediglich einen geringfügigen Anstieg der Bevölkerung von 83,500 Millionen im Jahr 2021 auf 83,700 Millionen (+0,24%) im Jahr 2025 erwartete. In Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Setmelanotid wird daher angenommen, dass die ermittelte Prävalenz von 0,06 pro 10.000 im betrachteten 5-Jahres-Zeitraum von 2023 bis 2027 keine Änderung erfahren werden (52).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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)
Setmelanotid	Patienten mit genetisch bestätigtem BBS \geq 6 Jahre mit Hunger/Adipositas	392 – 1.110	346 - 981

Quelle: Rhythm, eigene Darstellung

Setmelanotid (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.

Die Angaben in Tabelle 3-4 zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berücksichtigen daher die beiden in der Fachinformation bestimmten Anforderungen:

- Bardet-Biedl Syndrom mit genetischer Bestätigung und
- Hunger/Adipositas

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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 BBS 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 berücksichtigenden GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Setmelanotid beträgt 346 - 981 Patienten. Die Herleitung der Berechnungen ist nachfolgend und in Tabelle 3-5 dargestellt.

Auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland wurde für das Jahr 2022 eine Gesamtbevölkerung von 83.600 Millionen Personen erwartet (52). Die Anzahl der Personen im Alter von 6 Jahren und älter, die aufgrund der Indikation grundsätzlich für eine Behandlung mit Setmelanotid in Frage kommen könnten, betrug im Jahr 2021 78.80 Millionen (94,00%). Von einer Behandlung ausgeschlossen sind 4.80 Millionen (6,00%) im Alter von Geburt bis unter 6 Jahren.

Berücksichtigt man weiterhin einen Versichertenanteil mit Vollversicherung in der GKV versus PKV von 88,37% versus 10,49% (53), ergibt sich eine Gesamtzahl von 69.547 Millionen Versicherten in der GKV, die gemäß der in der Zulassung definierten Population für eine Behandlung mit Setmelanotid in Frage kommen.

Neben der bereits zuvor diskutierten Prävalenzspanne für BBS von 0,06 – 0,17 je 10.000 Personen sind weitere Einschränkungen der Population zu beachten, die sich aus der Zulassung von Setmelanotid ergeben. Diese sind der Anteil BBS-Patienten mit Adipositas/Hunger und der Anteil BBS-Patienten, für die keine eindeutige genetische Bestätigung der Erkrankung verfügbar ist.

So beträgt der Anteil der Fettleibigen unter den sechs- bis elfjährigen BBS-Patienten etwa 83 Prozent und unter den zwölf- bis neunzehnjährigen etwa 77 Prozent, wie Pomeroy et al (7) auf

Basis des Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome (CRIBBS) Registers zeigten konnten. Hiermit vergleichbar berichteten Forsythe & Beales (42) einen relativen Anteil von 72 – 93 Prozent Patienten mit Adipositas, woraus ein mittlerer Anteil von 83% der Patienten mit BBS mit Adipositas resultiert.

Unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen Variablen ergibt sich eine Reduktion der ermittelten Prävalenz von 0,06 – 0,17 um ca. 17%, so dass die erwartete tatsächliche Prävalenz im Sinne der Fachinformation und zur weiteren Berücksichtigung in der Nutzenbewertung ca. 0,050 – 0,14 beträgt (Tabelle 3-5).

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

Variablen	Anzahl
Gesamtpopulation Deutschland 2021 (100%) Altersgruppe:	83.500.000
Geburt bis unter 6 Jahre (5,75%)	4.800.000
Altersgruppe: Kinder ab 6 Jahre, Jugendliche und Erwachsene (94,25%)	78.700.000
GKV- und PKV-Versicherte (alle Personen \geq 6 Jahren)	78.700.000
GKV-Versicherte (88,37%)	69.547.190
PKV-Versicherte (10,49%)	8.255.630
Prävalenz BBS	0,06 - 0,17 je 10.000
Relativer Anteil Patienten mit BBS mit Adipositas/Hunger	83%
Prävalenz BBS (Patienten mit Adipositas/Hunger)	0,05 - 0,14 je 10.000
Patienten mit BBS	500 – 1.420
Patienten mit BBS \geq 6 Jahre	472 – 1.338
Patienten mit BBS \geq 6 Jahre mit Adipositas/Hunger	392 – 1.110
Zielpopulation Setmelanotid	346 – 981
Patienten mit BBS \geq 6 Jahre mit Adipositas/Hunger und GKV versichert	
Quelle: Rhythm, eigene Darstellung	

In der wissenschaftlichen Literatur wird die Einschätzung berichtet, dass für ca. 20% der Patienten mit BBS keine identifizierbaren pathologischen Varianten der bekannten BBS-Gene vorliegen (54). Da für diese Patienten die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass zukünftige Diagnoseverfahren in der Lage sein werden, auch diese Patienten zu diagnostizieren, wird die derzeitige Einschränkung der diagnostischen Möglichkeiten bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Aufgrund dieser Vorgehensweise kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zielpopulation mit 346-981 Patienten leicht überschätzt ist, da sich mit einer verbesserten Diagnostik ein Teil der klinisch als BBS-Patienten eingestuft Personen als genetisch BBS-negativ herausstellen könnte.

Berücksichtigt man die vorgenannten Angaben zum Bevölkerungsanteil mit GKV-Versicherung und die angenommene Prävalenz (Spanne) im Anwendungsgebiet in Verbindung mit Annahmen zur Bevölkerungsentwicklung in der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ergibt sich keine Notwendigkeit zur Anpassung der erwarteten Anzahl von GKV-Patienten im Anwendungsgebiet im Zeitraum von 2023 bis 2027 (Tabelle 3-

6). Mögliche Unterschiede zu den Angaben in Tabelle 3-5 welche die tatsächliche Bevölkerungszahl im Jahr 2021 berücksichtigt, beschränken sich auf wenige Patienten, sind mit Unsicherheit behaftet und hinsichtlich der ermittelten Spanne im Anwendungsgebiet ohne praktische Relevanz.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation – Zeitraum 2023 - 2027

Jahr	Gesamt (Mio)	< 6 Jahre (Mio)	≥ 6 -99 Jahre (Mio)	Prävalenz je 10.000 (Spanne)	GKV Anteil	GKV Patienten
2023	83,7	4,8	78,8	(0,05; 0,14)	88,37%	346 - 981
2024	83,7	4,8	78,9	(0,05; 0,14)	88,37%	346 - 981
2025	83,7	4,7	78,9	(0,05; 0,14)	88,37%	346 - 981
2026	83,6	4,7	78,9	(0,05; 0,14)	88,37%	346 - 981
2027	83,6	4,6	79,0	(0,05; 0,14)	88,37%	346 - 981

Quellen: DeStatis (52) ; Tabelle 3-5

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Setmelanotid	Patienten mit genetisch bestätigtem BBS ≥ 6 Jahre mit Hunger/Adipositas	nicht quantifizierbar	346 - 981

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Setmelanotid in Anspruch genommen. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen für Setmelanotid aufgrund seines Orphan-Status bereits durch die Zulassung als belegt.

Für Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem BBS entsprechend der erteilten Zulassung wird ein „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen beansprucht. Es wird eine Spanne von 346 - 981 GKV-Versicherte angenommen (Tabelle 3-7), die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Setmelanotid zu Lasten der GKV in Frage kommen.

Bei der Festlegung des beanspruchten Zusatznutzens folgt das pharmazeutische Unternehmen der identischen Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas (55).

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 Setmelanotid wurde anhand der relevanten Angaben in der deutschen Fachinformation 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 DeStatis 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 2022.

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 HR, Morrison CD, Munzberg H. The obesity epidemic in the face of homeostatic body weight regulation: What went wrong and how can it be fixed? *Physiol Behav.* 2020;222:112959.
2. Berthoud HR, Munzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1728-38.
3. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. *Dev Psychobiol.* 2005;47(4):377-97.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID-SE 2023. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Terminologien/Alpha-ID-SE/_node.html. Zugriff 19. Dezember 2022. 2022.
5. Orphanet. ORPHA:110. Bardet-Biedl-Syndrom. 2022. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3244&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Bardet-Biedl-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Bardet-Biedl-syndrome&title=Bardet-Biedl%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3244&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Bardet-Biedl-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Bardet-Biedl-syndrome&title=Bardet-Biedl%20syndrome&search=Disease_Search_Simple). Zugriff 19. Dezember 2022. 2022.
6. 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.

7. 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.
8. Heymsfield SB, Avena NM, Baier L, Brantley P, Bray GA, Burnett LC, et al. Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22 Suppl 1(0 1):S1-S17.
9. Lee CH, Kang GM, Kim MS. Mechanisms of Weight Control by Primary Cilia. *Mol Cells.* 2022;45(4):169-76.
10. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2133-40.
11. Guo DF, Cui H, Zhang Q, Morgan DA, Thedens DR, Nishimura D, et al. The BBSome Controls Energy Homeostasis by Mediating the Transport of the Leptin Receptor to the Plasma Membrane. *PLoS Genet.* 2016;12(2):e1005890.
12. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):786-94.
13. Robert Koch Institut. KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. *Journal of Health Monitoring.* 2018;3:1-151.
14. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
15. World Health Organization (WHO). Fact Sheet. Obesity and Overweight. 9. Juni 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Zugriff 19. Dezember 2022. 2021.
16. Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A, et al. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus.* 2017;9(7):e1435.
17. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(19):338-44.
18. 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.
19. Myers MG, Jr., Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature.* 2012;491(7424):357-63.
20. Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(4):519-24.
21. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89.
22. European Medicines Agency. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 22.03.2023.
23. 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.
24. Kleinendorst L, van Haelst MM, van den Akker ELT. Genetics of Obesity. *Exp Suppl.* 2019;111:419-41.
25. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell.* 2015;161(1):119-32.

26. Engle SE, Bansal R, Antonellis PJ, Berbari NF. Cilia signaling and obesity. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;110:43-50.
27. European Medicines Agency (EMA). Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Incivree 10mg/ml Injektionslösung. 9. April 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/incivree-epar-product-information_de.pdf. Zugriff 19. Dezember 2022. 2022.
28. von Schnurbein J, Wabitsch M. Monogene Adipositas. *Medizinische Genetik.* 2017;29(4):348-59.
29. Hinney A, Herrfurth N, Schonhop L, Volckmar AL. [Genetic and epigenetic mechanisms in obesity]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015;58(2):154-8.
30. Herrmann G, Wabitsch M, von Schnurbein J. Monogene Formen der Adipositas beim Menschen. *Pathophysiologie, Klinik und Therapieoptionen.* 2018;12(04):162-7.
31. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Common Technical Document (CTD) - 2.5 Clinical Overview. 2022.
32. 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.
33. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte (S-3-) Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 050-002. 08.2019.
34. World Health Organization (WHO). Body Mass Index - BMI. 2022.
35. 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.
36. Kromeyer-Hauschild K WM, Kunze D et al. . Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2001;149:807-18.
37. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes und Jugendalter (AGA). BMI Perzentile bis 79 Jahren in monatlichen Schritten. 2011
38. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet.* 2011;129(1):79-90.
39. Beales PL, Warner AM, Hitman GA, Thakker R, Flintner FA. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet.* 1997;34(2):92-8.
40. Haim M. Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. II. Systemic involvement and age at onset. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1992;70(4):417-26.
41. Klein D, Ammann F. The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland. Clinical, genetic and epidemiological studies. *J Neurol Sci.* 1969;9(3):479-513.
42. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):8-13.
43. Forsythe E BP. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2003 Jul 14 [Updated 2015 Apr 23].
44. Rooryck C, Lacombe D. [Bardet-Biedl syndrome]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69(6):463-71.
45. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321(15):1002-9.

46. Jeziorny K, Antosik K, Jakiel P, Mlynarski W, Borowiec M, Zmyslowska A. Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Patients with Bardet-Biedl Syndrome-New Variants and Relationship with Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Genes (Basel)*. 2020;11(11).
47. Gouronc A, Zilliox V, Jacquemont ML, Darcel F, Leuvrey AS, Nourisson E, et al. High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Reunion Island is due to a founder variant in ARL6/BBS3. *Clin Genet*. 2020;98(2):166-71.
48. Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet*. 2001;10(20):2293-9.
49. Hjortshoj TD, Gronskov K, Brondum-Nielsen K, Rosenberg T. A novel founder BBS1 mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(3):409-13.
50. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Imcivree. 02. September 2022. EMADOC-1700519818-890574. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/imcivree-epar-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. 2022.
51. Statistisches Bundesamt. Begleitheft zur 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Annahmen und Ergebnisse. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html>. Zugriff 19. Dezember 2022. 2022.
52. Statistisches Bundesamt. 14. Koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 – 2060. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2022&b=1992>. Zugriff 11. Januar 2023. 2019.
53. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Versicherte je System in Prozent. 2022.
54. Forsythe E, Sparks K, Hoskins BE, Bagkeris E, McGowan BM, Carroll PV, et al. Genetic predictors of cardiovascular morbidity in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet*. 2015;87(4):343-9.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzgebung (SGB V) Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). 01.12.2022.

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 3-7 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				
Setmelanotid	Patienten mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung	kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.				
Quelle: EMA Fachinformation Setmelanotid (1, 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.

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

Die Verabreichung von Setmelanotid erfolgt einmal täglich (OD) und sollte für alle Patienten der Zulassungspopulation an 365 Tagen im Jahr erfolgen (1, 2). Es sind keine weiteren Vorgaben zu beachten.

Eine Betrachtung zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V für Setmelanotid aufgrund seines Orphan-Status nicht vorzulegen.

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			
Setmelanotid	Patienten mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung	kontinuierlich	365 (365 Einzeldosen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.			
Quelle: Fachinformation Setmelanotid (1, 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 3-9 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	Behandlungstage 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				
Setmelanotid Behandlungsjahr 1	Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 16 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung	365	Niedrigste Dosis als Erhaltungsdosis	
			1 mg OD (Wochen 1 – 52)	Gesamt: 365 mg
			Erhaltungsdosis 3 mg OD ab Woche 3	
			2 mg OD (Wochen 1 – 2) 3 mg OD (Wochen 3 – 52)	28 mg 1053 mg Gesamt: 1081 mg
Setmelanotid Folgejahre			Niedrigste Dosis als Erhaltungsdosis	
			1 mg OD (Wochen 1 – 52)	Gesamt: 365 mg
			Erhaltungsdosis 3 mg OD	
			3 mg OD (Wochen 1 – 52)	Gesamt: 1095 mg
Setmelanotid Behandlungsjahr 1	Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von 6 bis < 16 Jahren) mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung	365	Niedrigste Dosis als Erhaltungsdosis	
			0,5 mg OD (Wochen 1 – 52)	Gesamt: 182,5 mg
			Erhaltungsdosis 3 mg OD ab Woche 3	
			1 mg OD (Woche 1) 2 mg OD (Woche 2) 3 mg OD (Wochen 3 – 52)	7 mg 14 mg 1053 mg Gesamt: 1074 mg
Setmelanotid Folgejahre			Niedrigste Dosis als Erhaltungsdosis	
			0,5 mg OD (Wochen 1 – 52)	Gesamt: 182,5 mg
			Erhaltungsdosis 3 mg OD	
			3 mg OD (Wochen 1 – 52)	1095 mg Gesamt: 1095 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.				
Quelle: Fachinformation Setmelanotid (1, 2), EMA Orphan Maintenance Assessment Report (3) Das für die Berechnung des Jahresverbrauchs berücksichtigte Titrationsschema ist zugelassen zur Verwendung von Kindern ab 6 Jahren bis unter 16 Jahren bzw. für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene. Angegeben ist die mögliche Verbrauchsspanne gemäß Fachinformation für beide Altersgruppen.				

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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Setmelanotid wurde auf Basis der Angaben zum Titrationsschema in der Fachinformation bestimmt (1, 2). Entsprechend den unterschiedlichen Vorgaben aus der Fachinformation für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren und für Kinder und Jugendliche von 6 bis <16 Jahren wird der Jahresverbrauch pro Patient für beide Patientengruppen getrennt dargestellt Tabelle 3-10. 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.

Tabelle 3-11: Titrationsschema und Dosisanpassung für Setmelanotid für Erwachsene und Kinder ab 16 Jahren sowie Kinder von 6 bis < 16 Jahren

Behandlungswoche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Titrationsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren		
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
Wenn die Anfangsdosis von 2 mg nicht vertragen wird, auf 1 mg (0,1 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosis titration fortsetzen, wenn die Dosis von 1 mg einmal täglich vertragen wird.		
Titrationsschema für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 16 Jahren		
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
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 Dosis titration fortsetzen.		
Quelle: Fachinformation Setmelanotid (1, 2)		

Der Verbrauch für Setmelanotid pro Patient ab 6 Jahren bis unter 16 Jahren beträgt im ersten Behandlungsjahr 182,5 – 1074 mg. Durch den Wegfall der anfänglichen Titrationphase von 2 Wochen Dauer beträgt der Jahresverbrauch pro Patient für das zweite Behandlungsjahr und für alle Folgejahre einheitlich 182,5 – 1095 mg. Die untere Grenze des Jahresverbrauchs ergibt sich für Patienten, welche die Anfangsdosis von 1 mg/Tag nicht vertragen und deren Dosis daher in Übereinstimmung mit der Fachinformation dauerhaft auf 0,5 mg/Tag reduziert wird. Die obere Grenze des Jahresverbrauchs ergibt sich bei dauerhafter Verabreichung von 3,0 mg/Tag.

Der Verbrauch für Setmelanotid pro Patient ab 16 Jahren beträgt im ersten Behandlungsjahr 365 – 1081 mg. Durch den Wegfall der anfänglichen Titrationphase von 2 Wochen Dauer beträgt der Jahresverbrauch pro Patient für das zweite Behandlungsjahr und für alle Folgejahre 365 – 1095 mg. Die untere Grenze des Jahresverbrauchs ergibt sich für Patienten, welche die Anfangsdosis von 2 mg/Tag nicht vertragen und deren Dosis daher in Übereinstimmung mit

der Fachinformation dauerhaft auf 1 mg/Tag reduziert wird. Die obere Grenze des Jahresverbrauchs ergibt sich bei dauerhafter Verabreichung von 3,0 mg/Tag.

Zur Vereinfachung der weiteren Berechnungen wird nachfolgend der Jahresverbrauch gemäß Fachinformation ab dem zweiten Behandlungsjahr berücksichtigt. Für eine Verabreichung der ermittelten Dosis von 182,5 – 1095 mg pro Patient pro Jahr (PPPY) sind für die Altersgruppe der 6- bis unter 16-Jährigen 18,25 – 109,5 Flaschen und für die Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren 36,5 – 109,5 Flaschen mit Setmelanotid mit jeweils 10 mg aktivem Wirkstoff erforderlich. Für die Berechnung wird davon ausgegangen, dass die betroffenen Patienten den Wirkstoff vollständig aufbrauchen und kein Verwurf zu berücksichtigen ist.

Die berücksichtigten Annahmen zur Berechnung des Jahresverbrauchs sind in Übereinstimmung mit weiteren Angaben zur Verordnung von Setmelanotid in der Fachinformation (1, 2). Verschreiber sollten das Ansprechen auf die Setmelanotid-Therapie regelmäßig beurteilen. Ebenso sollte bei im Wachstum befindlichen Kindern, welche Setmelanotid erhalten, die Auswirkung der Gewichtsabnahme auf Wachstum und Reifung bewertet werden. Patienten, welche eine Verabreichung Setmelanotid verpassen, sollten mit der nächsten geplanten Anwendung in der verordneten Dosis im normalen Behandlungsschema fortfahren. Die angestrebte Gewichtsabnahme und die Kontrolle des Hungergefühls bei Verabreichung von Setmelanotid können so lange erhalten werden, wie eine ununterbrochene Behandlung mit Setmelanotid besteht. Bei Unterbrechung der Behandlung mit Setmelanotid oder einer nachlassenden Compliance der Patienten ist eine Rückkehr der Symptome einer POMC- und LEPR-Mangel Adipositas zu erwarten.

Setmelanotid wird immer subkutan (sc) injiziert. Die Verabreichung erfolgt einmal täglich 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 nicht-medikamentösen 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		
Setmelanotid (10 mg/1 ml)	€ 3.381,10	€ 3.049,33 (€ 1,77; € 330,00)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend.		
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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten pro Packung (10 mg/1 ml) für das zu bewertende Arzneimittel Setmelanotid berücksichtigen den Apothekenverkaufspreis (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 12% (für das Jahr 2023) des Herstellerabgabepreises (HAP) gemäß § 130a SGB V berücksichtigt (5). Der in Tabelle 3-12 dargestellte AVP von € 3.381,10 je Packung mit 10 mg aktivem Wirkstoff Setmelanotid entspricht einem 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 Setmelanotid (10 mg/1ml). Die Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte pro Packung Setmelanotid betragen € 3.049,33.

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. Unabhängig davon ist zu beachten, dass Setmelanotid ein Solist im Anwendungsgebiet ist und für möglichen Komponenten von

BSC keine Zulassung vorliegt. Dies berücksichtigend werden in den nachfolgenden Abschnitten von Modul 3 Kosten für eine 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 3-12 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
Setmelanotid	Gemäß Zulassung	OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm PZN: P 04 051 388	1	365
Setmelanotid	Gemäß Zulassung	Hautuntersuchung	1	1
Setmelanotid	Gemäß Zulassung	Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz	1	4
Setmelanotid	Gemäß Zulassung	Überwachung von Patienten mit Depression	1	1

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 Setmelanotid (1, 2) ergeben sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für die Injektion von Setmelanotid 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 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 3,65 Packungen pro Patient pro Jahr verbraucht werden. Für die Berechnung wird davon ausgegangen, dass kein Verwurf zu berücksichtigen ist.

Weiterhin sieht die Fachinformation (1, 2) die folgenden regelmäßigen Untersuchungen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Setmelanotid vor:

- Kontrolle der Haut
- Kontrolle der Herzfrequenz und Blutdruck
- Überwachung von Depression und suizidalen Gedanken bei Patienten mit Depression
- Ansprechen bei Kindern und Jugendlichen

Nach Rücksprache mit klinischen Behandlern wird in Zusammenhang mit einer Kontrolle der Haut eine einmal jährlich durchgeführte Hautuntersuchung unter Berücksichtigung der EBM-Ziffer 01745 und Kosten je Untersuchung von € 29,07 angenommen (7). In Zusammenhang mit einer Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck wird eine Untersuchung je Quartal

Berücksichtigung der EBM-Ziffer 13211 (Grundpauschale 6-59. Lebensjahr) und Kosten je Untersuchung von € 21,14 angenommen (8). In Zusammenhang mit einer Überwachung von Depression von suizidalen Gedanken wird eine einmal jährlich durchgeführte Untersuchung unter Berücksichtigung der EBM-Ziffer 23214 (Grundpauschale Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten) und Kosten je Untersuchung von € 33,67 angenommen (9).

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
Kontrolle der Haut	€ 29,07 (253 Punkte)
Kontrolle der Herzfrequenz und Blutdruck	€ 21,14 (184 Punkte)
Überwachung von Depression und suizidalen Gedanken	€ 33,67 (293 Punkte)
Quellen: Fischer Lauer Taxe online 4.0 (4); EBM-Ziffer 01745 Früherkennung auf Hautkrebs in Höhe von ca. € 29,07 (253 Punkte) (7), EBM-Ziffer 13211 Kontrolle der Herzfrequenz und Blutdruck (8), EBM-Ziffer 23214 Überwachung von Depression und suizidalen Gedanken (9)	

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 (4). Die Kosten für eine Hautuntersuchung betragen ca. € 29,07 (7). Die Kosten für die Kontrolle der Herzfrequenz und Blutdruck betragen € 21,14 (8), und die Kosten für eine Überwachung von Depression und suizidalen Gedanken betragen € 33,67 (9).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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
Setmelanotid	Gemäß Fachinformation	OMNICAN F1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12 mm – 3,65 Packungen je 100 Spritzen. PZN: P 04 051 388	€ 86,14
Setmelanotid	Gemäß Fachinformation	Hautuntersuchung	€ 29,07
Setmelanotid	Gemäß Fachinformation	Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz	€ 84,56
Setmelanotid	Gemäß Fachinformation	Überwachung von Patienten mit Depression	€ 33,67

Die möglichen resultierenden Gesamtkosten pro Patient und Jahr für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen betragen € 233,44. Hierbei werden die Kosten für erforderliche Feindosierungsspritzen ebenso berücksichtigt wie mögliche Kosten für weitere Untersuchungen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Setmelanotid. Die ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind möglicherweise überschätzt, da patientenindividuell nicht für alle behandelten Patienten alle Untersuchungen erforderlich sind oder im Einzelfall eine andere Abrechnungsziffer Anwendung findet. Hierbei gilt, dass die verfügbare Datenlage keine sichere Aussage zur Anwendung von zusätzlichen GKV-Leistungen erlaubt. Um eine Unterschätzung der möglichen Gesamtkosten für die GKV zu vermeiden, wurde die Annahme getroffen, dass auf alle Patienten die zusätzlichen GKV-Leistungen wie in Tabelle 3-13 definiert, anzuwenden sind.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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					
Setmelanotid (10mg/1ml)	Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 16 Jahren mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung ¹	€ 111.300,55 – € 333.901,64	€ 147,30	€ 86,14	€ 111.533,99 – € 334.135,08
Setmelanotid (10mg/1ml)	Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von 6 bis < 16 Jahren) mit Adipositas im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom entsprechend der erteilten Zulassung	€ 55.650,27 – € 333.901,64	€ 147,30	€ 86,14	€ 55.883,71 – € 334.135,08
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.					
Quellen: Rhythm, eigene Berechnung					
¹ Dargestellt ist der Jahresverbrauch pro Patient ab dem zweiten Behandlungsjahr. Im ersten Behandlungsjahr ist der maximale Verbrauch durch eine anfängliche zweiwöchige Titrationsphase geringfügig niedriger, und zwar 1074 mg pro Patient ab 6 Jahren bis unter 16 Jahren und 1081 mg pro Patient ab 16 Jahren (siehe Kapitel 3.3.2).					
Die berechnete Spanne berücksichtigt für die Altersgruppe der 6- bis unter 16-Jährigen 18,25 – 109,5 Packungen und für die Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren 36,5 – 109,5 Packungen Setmelanotid pro Jahr, die berücksichtigten Kosten pro Packung Setmelanotid sind € 3.049,33. Die Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind einheitlich mit € 233,44 pro Jahr berücksichtigt.					

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 Setmelanotid und die in Tabelle 3-15 dargestellten Kosten für sonstige GKV-Leistungen berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformationen von Setmelanotid beträgt der Jahresverbrauch ab dem zweiten Behandlungsjahr 182,5 – 1095 mg in der Altersgruppe der 6- bis unter 16-Jährigen und 365 – 1095 mg in der Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, was einen Verbrauch von 18,25 – 109,5 Packungen bzw. 36,5 – 109,5 Packungen mit jeweils 10 mg Setmelanotid entspricht. Bei Berücksichtigung von Kosten von € 3.049,33 pro Packung Setmelanotid nach Abzug gesetzlicher Rabatte resultieren Jahrestherapiekosten pro Patient zu Lasten der GKV von € 55.650,27 - € 333.901,64 in der Altersgruppe der 6- bis unter 16-Jährigen und € 111.300,55 – € 333.901,64 in der Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. 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 weiterhin die in Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 spezifizierten zusätzlichen GKV-Leistungen mit angenommenen jährlichen Kosten von € 233,44.

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.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Angaben verfügbar, die eine sichere Abschätzung des zukünftigen Versorgungsanteils von Setmelanotid im Anwendungsgebiet erlauben.

Mit Ausnahme von Kontraindikationen gegen den Wirkstoff Setmelanotid bestehen keine Gegenanzeigen und Warnhinweise, die einzelne Patientengruppen im Anwendungsgebiet von einer Behandlung mit Setmelanotid ausschließen.

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.

Auf Deutschland bezogen liegen keine Zahlen zum Anteil der fettleibigen Patienten mit genetisch bestätigtem BBS vor. Eine belastbare Prognose der erwarteten Versorgungsanteile erscheint deshalb nicht möglich.

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 Fachinformation von Setmelanotid entnommen. Die Preisangaben für Setmelanotid wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Fischer online 4.0, Stand: 15. März 2023) entnommen. Die Berechnung der gesetzlichen Rabatte basierte auf § 130 SGB V und § 130a SGB V.

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. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 22.03.2023.
2. Rhythm Pharmaceuticals Inc. Fachinformation. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung. Rote Liste.; Stand 31.10.2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Imcivree. 02. September 2022. EMADOC-1700519818-890574. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/imcivree-epar-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. 2022.

4. Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung. Stand 15.03.2023.
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Stand 9. Dezember 2020. URL: <https://www.buzer.de/gesetz/460/a5459.htm>. Zugriff 12. Januar 2023. 2020.
6. Lauer Taxe online 4.0. OMNICAN F 1 ml Feindosierungsspritze 1 ml 30 Gx12. P 04 051 388. Stand 01.03.2023.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab. EBM 01745: Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs. 12. September 2022. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/01745_2901073974387735564612.html. Zugriff: 7. März 2023. 2022.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab. EBM 13211: Grundpauschale 6-59. 5. März 2023. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/13211_2903315199512362802496.html. Zugriff 7. März 2023. 2023.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab. EBM 23214: Grundpauschale für Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten. 5. März 2023. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/23214_2904262144547875585920.html. Zugriff 7. März 2023. 2023.

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 der gültigen Fachinformation von IMCIVREE™ (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.

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 3-17 zu folgen.

Tabelle 3-17: 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 (1)		

Dosierung - Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 16 Jahren

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren ist der Dosistitration in Tabelle 3-18 zu folgen.

Tabelle 3-18: 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 (1)		

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.

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*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 16 bis 17 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) ist der Dosistitration in Tabelle 3-19 zu folgen.

Tabelle 3-19: Dosistitration bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn die Dosis von 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	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: Fachinformation Setmelanotid (1)		

Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich vertragen wird.

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

Bei Patienten im Alter von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist der Dosistitration in Tabelle 3-20 zu folgen.

Tabelle 3-20: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 6 bis < 16 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
Woche 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Wochen 3-5 (wenn die Dosis von 0,25 mg einmal täglich gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 6 (wenn 0,5 mg einmal täglich gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und die Dosis von 1 mg einmal täglich gut vertragen wird	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Quelle: Fachinformation Setmelanotid (1)		

Die Behandlung abbrechen, wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird.

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

Setmelanotid wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Ältere Patienten

Auch wenn keine offensichtlichen altersbedingten Unterschiede beobachtet wurden, reichen die von älteren Patienten gewonnenen Daten nicht aus, um festzustellen, ob ihr Ansprechen sich von dem jüngerer Patienten unterscheidet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei der Behandlung älterer Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Schwangere Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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.

Stillende Patientinnen sollten auf das potenzielle Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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 Hyperpigmentierungsstörungen (56 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (45 %), Übelkeit (31 %) und Kopfschmerzen (20 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen sind nachstehend in Tabelle 3-21 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 3-21: Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauthyperpigmentierung	Pruritus, trockene Haut, Hyperhidrose, Hautverfärbung, Hautläsion, Alopezie	Epheliden, Erythem, Ausschlag, Hautstriae, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Hautzyste, Dermatitis, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, Ausschlag papulös
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ermüdung, Asthenie, Schmerz	Brustkorbschmerz, Temperaturintoleranz, Pruritus an der Applikationsstelle, Schüttelfrost, Kältegefühl, Wärmegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerz,	Zahnfleischverfärbung, Bauch aufgetrieben,

		Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Beschwerden	Hypersalivation, Flatulenz, Gastroösophageale Refluxerkrankung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz, Hyperästhesie, Migräne, Parosmie, Geschmacksstörung, Angst, Stimmungsänderung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spontane Peniserektion	Erektion erhöht, Störung der sexuellen Erregung, Libido gesteigert	Sexuelle Erregungsstörung der Frau, Beschwerden im Genitalbereich, Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, genitale Hyperästhesie, Ejakulationsstörung, Libido vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit	Depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Alptraum
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Melanozytärer Nävus	Dysplastischer Nävus, Augennävus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität	Arthralgie, muskuloskelettale Brustschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Gähnen, Husten, Rhinorrhoe
Augenerkrankungen			Skleraverfärbung, okulärer Ikterus
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Quelle: Fachinformation Setmelanotid (1)			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 45 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (27 %), Jucken an der Injektionsstelle (21 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (13 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (13 %). 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, Unbehagen, Trockenheit, Raumforderungen, Hypertrophie, Ausschlag, Narbe, Abszess und Urtikaria.

Hyperpigmentierung

Eine Verdunkelung der Haut wurde bei 56 % 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 Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Epheliden, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Macula, Nagelverfärbung, Melanodermie, Pigmentierungsstörungen, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Acanthosis nigricans, Café-au-lait Flecken, melanozytäre Hyperplasie, melanozytärer Nävus, Nagelpigmentation, Zahnfleischverfärbung, Pigmentation der Lippe, Zungenverfärbung, Hyperpigmentierung des Zahnfleisches, Mundschleimhautverfärbung und Augennävus.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit und Erbrechen wurden bei 31 % bzw. 12 % der mit Setmelanotid behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und Erbrechen traten im Allgemeinen zu Therapiebeginn (innerhalb des ersten Monats) auf, waren leicht und führten nicht zum Absetzen der Therapie. Diese Wirkungen waren vorübergehend und hatten keine Auswirkungen auf die Therapietreue im Hinblick auf die empfohlenen täglichen Injektionen.

Peniserektionen

Spontane Peniserektion und Erektion erhöht wurden bei 20 % bzw. < 8 % der mit Setmelanotid behandelten männlichen Patienten berichtet; keiner dieser Patienten meldete eine verlängerte Erektionsdauer (länger 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 unschlussig.

Bei ca. 13 % der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit LEPR-Mangel (3 Patienten) wurde ein positives Ergebnis für Antikörper gegen Alpha-MSH bestätigt, die jedoch als niedrigtitrig und nicht persistent eingestuft wurden. Von diesen 3 Patienten (13 %) 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.

Bei einem pädiatrischen Patienten mit BBS im Alter von ≥ 12 Jahren wurde ein positiver Test auf Setmelanotid-Anti-Drug-Antikörper mit einem sehr niedrigen Titer bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 112 pädiatrische Patienten (n = 26 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 86 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) und 28 pädiatrische Patienten mit BBS (n = 8 im Alter von 6 bis < 12 Jahren, n = 20 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 nationale 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 $> 30\text{ °C}$ 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) hat den ersten PSUR für dieses Arzneimittel am 19. Januar 2023 vorgelegt.

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 3-22.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtige identifizierte Risiken:	keine
Wichtiges potenzielles Risiko:	Melanom
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>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.</p> <p>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 Setmelanotid am MC1R angesehen.</p> <p>Es wurden vier <i>treatment-emergent adverse events</i> innerhalb der Systemorganklasse "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" berichtet, die zum Abbruch der Behandlung mit Studienmedikation führten.</p>
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	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 – Siehe Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 – Fachinformation-Abschnitt 4.4 empfiehlt die Durchführung von Ganzkörperuntersuchungen der Haut vor und während der Behandlung mit Setmelanotid zur Überwachung von bereits bestehenden oder neu auftretenden Pigmentläsionen der Haut – Packungsbeilage-Abschnitt 2 empfiehlt die Durchführung einer Hautuntersuchung vor und während der Behandlung – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Wichtiges potenzielles 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, 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 (homozygot oder heterozygote Träger), 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: <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4 – Siehe Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 – Fachinformation-Abschnitt 4.4 enthält die Aussage, dass Patienten mit einer Erektion, die länger als 4 Stunden andauert, eine ärztliche Notfallbehandlung in Anspruch nehmen sollten – Packungsbeilage-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: <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz: <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2022
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 als auch suizidale Gedanken und Verhalten zeigen. In der Allgemeinbevölkerung wurden folgende Risikofaktoren für Depression berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – 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: <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4 – Die Fachinformation, Abschnitt 4.4, empfiehlt, dass Personen 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: <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer

(siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Fehlende Angaben: Anwendung in schwangeren/stillenden Frauen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitt 4.6 – Siehe Packungsbeilage, Abschnitt 2 – Fachinformation, Abschnitt 4.6 merkt an, dass eine Behandlung mit IMCIVREE nicht während einer Schwangerschaft oder beim Versuch, schwanger zu werden, begonnen werden sollte – Fachinformation-Abschnitt 4.6 merkt an, dass bei stillenden Frauen zu entscheiden ist, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung 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 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	<p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Fehlende Angaben: Anwendung bei Einschränkung der Leberfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 – Siehe Packungsbeilage, Abschnitt 2 – In den Fachinformation-Abschnitten 4.2 und 5.2 wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit Funktionsstörungen der Leber keine Behandlung mit Setmelanotid erhalten sollten – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	<p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Fehlende Angaben: Anwendung bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Siehe Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 – Siehe Packungsbeilage, Abschnitt 2 – In den Fachinformation-Abschnitten 4.2 und 5.2 wird empfohlen, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung keine Behandlung mit Setmelanotid

	<p>erhalten sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	<p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Fehlende Angaben: Langzeit-Anwendung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtige Medikamente <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick des Entwicklungsplanes nach Zulassung)	<p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Register mit Einschluss von Patienten mit biallelischer Opiomelanocortin (POMC)-, Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1)- oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel-Adipositas und Setmelanotid Behandlung; Abschlussbericht 3. Quartal 2032
Quelle: Risikomanagementplan Setmelanotid (2).	

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 Setmelanotid 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 Setmelanotid berücksichtigen die Angaben in der gültigen Fachinformation von IMCIVREE™ und im 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.; 23.02.2023.
2. Rhythm Pharmaceuticals Inc. EU Risk Management Plan for IMCIVREE (Setmelanotide) Version 2.0, 9. Mai 2022. 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 3-22 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 3-23: 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)
1	Kontrolle der Haut	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 (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Seite 7-8 (1))	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet sind keine Anpassungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) erforderlich. Dies entspricht der Situation bei Markteinführung zur Behandlung von Patienten mit POMC- oder LEPR-Mangel Adipositas.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-13 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 3-13 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.

1. European Medicines Agency. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREE®. Imcivree 10mg/ml Injektionslösung. 22.03.2023.