

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Setmelanotid (IMCIVREETM)

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen und Kontaktperson	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation.....	15
Tabelle 1-8: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation.....	15
Tabelle 1-9: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline - Sicherheitspopulation.....	16
Tabelle 1-10: Mittlere prozentuale Änderung des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline (sekundärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation.....	17
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungs-gebiet aus der Zulassungsstudie RM-493-033 – Sicherheitspopulation.....	18
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 6 Jahren.....	28
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten Dosistitration für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung von 2 bis < 6 Jahren mit Nierenfunktionsstörung	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
AmNutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
BMI	Body Mass Index
BMI-z	Body Mass Index z-Score
BSC	Best Supportive Care
CGIS	Caregiver Reported Global Hunger Questionnaire
CI	Confidence Interval
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Classification of Diseases
LEPR	Leptin Rezeptor
MCID	Minimal clinically important difference
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
POMC	Proopiomelanocortin
PROMIS	
PPL	= POMC (inkl. PCSK1) oder LEPR
PZN	Pharmazentralnummer
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzgebung, 5. Buch
TEAE	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
VerfO	Verfahrensordnung
ZBI	Zarit Burden Interview
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Setmelanotid
Handelsname:	IMCIVREE™
ATC-Code:	A08AA12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41945
Pharmazentralnummern (PZN)	P 17 896 383 P 18 360 130
ICD-10-GM-Code	Q87.8 E66.99
Alpha-ID	I127713 I127714 I125124

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 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	26. Juli 2024 ²	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

¹ die Nutzenbewertung bezieht sich auf pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren; ² Datum der Zulassungserweiterung für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMCIVREE wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem Bardet-Biedl-Syndrom (BBS), durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischen Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel ¹	16. Juli 2021 ² 2. September 2022 ³

¹ das bereits zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich auf Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren;

² Datum der Erstzulassung für POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel; ³ Datum der Indikationserweiterung für Patienten mit BBS

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel sowie BBS bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Nicht bestimmt
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

Abkürzungen: POMC: Proopiomelanocortin; PCSK1: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1; LEPR: Leptinrezeptor; BBS: Bardet-Biedl-Syndrom

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

Setmelanotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ("Orphan Drug") entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status Orphan Drug wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 05.09.2016 für die Krankheitsausprägung POMC-Mangel Adipositas und am 14.01.2019 für die Krankheitsausprägung LEPR-Mangel Adipositas erteilt und am 16.07.2021 im Rahmen des ersten europäischen Zulassungsverfahrens bestätigt. Ebenso wurde der Orphan Drug Status durch COMP am 18.12.2019 für die Indikation BBS erteilt und am 02.09.2022 im Rahmen der ersten europäischen Indikationserweiterung bestätigt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA hat im Rahmen der früheren Beratungsanforderungen 2020-B-036 für das Anwendungsgebiet POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel Adipositas und 2022-B-244 für das Anwendungsgebiet BBS für Erwachsene und Kinder ≥ 6 Jahre jeweils “Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. BSC wird als diejenige Therapie definiert, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre wurde keine weitere Beratung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Auffassung, dass die für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie auch im Rahmen der vorgelegten Nutzenbewertung für Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre Gültigkeit haben sollte. Dies gilt vorbehaltlich der Anwendbarkeit der benannten Kriterien für die Auswahl der zVT und der Zweckmäßigkeit der möglichen Maßnahmen für Kleinkinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren.

Auf der Basis von 3 bibliographischen Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern in Zusammenhang mit der aktuellen und früheren Nutzenbewertungen kommt das pharmazeutische Unternehmen zum Schluss, dass mit Ausnahme von Setmelanotid keine medikamentösen und auch keine nicht-medikamentösen Behandlungen verfügbar sind, die eine patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung im Anwendungsgebiet erlauben und zu einer Linderung von Symptomen und einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Diese Einschätzung wird auch von gültigen Therapieempfehlungen unterstützt, die außer für Setmelanotid zur Behandlung von BBS keine sonstige Therapie oder unterstützende Maßnahme im Anwendungsgebiet empfehlen wie in Abschnitt 3.2 von Modul 3 ausgeführt. Hinsichtlich verfügbaren Behandlungen ist die Regelversorgung seit Markteinführung von Setmelanotid im Mai 2022 unverändert.

Aufgrund der erheblichen Krankheitsschwere und der Komplexität des Krankheitsgeschehens ist auch bei Behandlung mit Setmelanotid empfohlen, bestehende Interventionen und unterstützende Maßnahmen patientenindividuell fortzuführen. Wie bei vergleichbaren Erkrankungen z.B. Diabetes mellitus, ist es auch im Anwendungsgebiet das Ziel, medikamentöse Therapien (Setmelanotid) in bestehende Maßnahmen des Patientenmanagements zu integrieren und diese patientenindividuell fortzuführen. Diesem integrierten Therapieverständnis wurde in der Zulassungsstudie RM-493-033 für die Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre ebenso entsprochen wie in den Zulassungsstudien RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-023 für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren. Alle mit Setmelanotid durchgeführten Zulassungsstudien erlauben die Fortführung von bereits bestehenden Behandlungen und unterstützender Maßnahmen als Begleitbehandlungen. Alle derzeit in der Versorgung der betroffenen Patienten berücksichtigten Maßnahmen sind daher nicht als alternative Behandlung einzustufen, sondern als unterstützende Maßnahmen zu bewerten und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie für Setmelanotid auszuschließen. Darüber hinaus erwartet das pharmazeutische Unternehmen, dass Setmelanotid den ergänzenden Nutzen von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

altersadäquaten Maßnahmen zur Verhaltens- und Ernährungsumstellung sowie Bewegungsförderung optimiert.

In diesem Sinne ist Setmelanotid die erste und weiterhin einzige verfügbare Behandlung mit Zulassung im Anwendungsgebiet bzw. deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde und die eine kausale Behandlung der betroffenen Patienten und eine langfristige Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dieses Alleinstellungsmerkmal von Setmelanotid mit Zulassung für Kleinkinder im Alter von 2 bis < 6 Jahre wird auch deutlich im Vergleich mit allen Medikamenten zur Behandlung von Adipositas wie in Anlage II der AM-RL ausgeführt, die nicht für die relevante Altersgruppe zugelassen sind

In der Modulvorlage für Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) weist der G-BA darauf hin, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein sollte, die vorzugsweise eine Therapie ist für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Hierbei stellt der G-BA auf die Versorgungssituation ab, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Da jedoch keine der in Frage kommenden Behandlungen die vom G-BA geforderten Kriterien erfüllt und der G-BA auch in früheren Nutzenbewertungen keinen Hinweis gegeben hat zur möglichen Natur einer geeigneten zVT, ist Setmelanotid in der medizinischen Praxis auch weiterhin und ohne Einschränkung als ein Solist im Anwendungsgebiet einzustufen. Das pharmazeutische Unternehmen ist der Überzeugung, dass an dieser Einstufung auch die Änderung der gesetzlichen Rahmenbedingungen und Änderung der Modulvorlage 3 nichts geändert hat.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In Übereinstimmung mit Absatz 1.3 der Anlage II.1 der VerfO des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Setmelanotid auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Bei der die Zulassung begründende Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie RM-493-033. Ergänzend werden die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie gegenüber den Ergebnissen aus den früheren Zulassungsstudien RM-493-012, RM-493-015 und RM-493-023 für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahre dargestellt und diskutiert. Berücksichtigt wird weiterhin die gültige Fachinformation, der gültige EPAR Assessment Report der EMA, die Zulassungsunterlagen und verfügbare Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet.

Die Zulassungsstudie RM-493-033 war eine multizentrische, offene, einarmige Ph3 klinische Studie mit Setmelanotid als Studienmedikation von 52 Wochen Dauer. Die vorgelegten Analysen berücksichtigten einheitlich für die Sicherheitspopulation welche alle Patienten umfasste die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die vorgelegten Analysen sind in Übereinstimmung mit dem europäischen Zulassungsverfahren und stratifiziert nach Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas (zusammengefasst als PPL) und BBS unabhängig vom Alter oder Geschlecht.

Anthropometrische Endpunkte

In den beiden früheren Beratungsgesprächen und Beschlüssen zum Zusatznutzen von Setmelanotid hat der G-BA die anthropometrischen Endpunkte Körpergewicht, BMI und BMI-z als bedeutsame Morbiditätsparameter bewertet und auf die Notwendigkeit einer alters- und geschlechtsadjustierten Ergebnisdarstellung hingewiesen. Dieser Vorgabe des G-BA ist das pharmazeutische Unternehmen in der Zulassungsstudie RM-493-033 gefolgt und hat die Endpunkte BMI und BMI-z als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte berücksichtigt, die eine aussagefähige alters- und geschlechtsadjustierten Ergebnisdarstellung erlauben. Abweichend vom G-BA stuft das pharmazeutische Unternehmen auch die Reduzierung des Hüftumfangs als patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkt ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den ersten co-primären Endpunkt Verbesserung des BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 1-7), erreichten 10 von 12 Patienten (83,3%) das präspezifizierte Antwortkriterium. Die erzielten Ergebnisse waren für die drei in der Analyse berücksichtigten Patientengruppen Gesamt, PPL und BBS gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar. Bei Berücksichtigung von Patienten, welche die Studie erfolgreich beendet hatten (N=11) erreichten 10 Patienten (90,9%) das präspezifizierte Antwortkriterium, lediglich einer von 5 BBS-Patienten verfehlte das Responderkriterium zur Studienwoche 52. Das pharmazeutische Unternehmen stuft in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus dem Zulassungsverfahren das definierte Antwortkriterium als minimale klinisch relevante Änderung (MCID) ein.

Tabelle 1-7: Anteil Patienten mit einer Verbesserung des BMI-z $\geq 0,2$ zur Studienwoche 52 versus Baseline (erster co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Woche 52, n/m (%)	6/7 (85,7%)	4/5 (80,0%)	10/12 (83,3%)
95% CI	[54,1; 100]	[28,4; 99,5]	[58,7; 99,8]

Quelle: Modul 4, Tabelle 4-1; CSR RM-493-033, Tabelle 11, Seite 55; Tabelle 14.2.1.1

Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Method. Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung des WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Pro-opiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1/LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; m = Anzahl Patienten mit Daten; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Antwortkriteriums; CI = Konfidenzintervall; BMI = Body Mass Index

Tabelle 1-8: Mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (zweiter co-primärer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-25,597 (11,4911)	-9,719 (8,8383)	-18,380 (12,8851)
95% CI	[-37,66; -13,54]	[-20,69; 1,26]	[-27,04; -9,72]
Median	-23,237	-8,978	-21,624
Min, max	-39,28; -8,24	-21,62; 2,54	-39,28; 2,54

Quelle: Modul 4, Tabelle 4-2; CSR RM-493-033; Tabelle 12, Seite 57; Tabelle 14.2.2.1

Zweiseitiges 95% Konfidenzintervall nach Student's t-distribution.

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1 oder LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; min, max = Minimum, Maximum.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den zweiten co-primären Endpunkt mittlere prozentuale Änderung des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 1-8) resultierte eine klinisch relevante mittlere prozentuale Änderung (SD) des BMI zur Studienwoche 52 versus Baseline für Gesamt, PPL und BBS von -18,38% (12,89), -25,60% (11,49) und -9,72% (8,84), ausgehend von einem mittleren (SD) BMI zur Baseline von 29,92 (7,86), 34,35 (7,07) und 23,72 (3,52). Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt mittlere prozentuale Änderung der 95%-zigsten Perzentile des BMI korrespondierten mit den vorgenannten Ergebnissen.

Für den sekundären Endpunkt, mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 1-9) resultierte für die Gesamtpopulation eine mittlere Änderung (SD) des BMI-z Score von -3,43 (2,53), für Patienten mit PPL von -5,19 (1,86) und für Patienten mit BBS von -1,33 (1,23). Bei Berücksichtigung des Antwortkriteriums Änderung des BMI-z Score um $\geq 0,2$ als MCID wie für den primären Endpunkt präspezifiziert (Tabelle 1-7) betrug die tatsächliche Änderung des BMI-z Score (Tabelle 1-9) das 17,2-fache, das 25,9-fache und das 6,7-fache des definierten MCID für Gesamt, PPL und BBS. Das pharmazeutische Unternehmen bewertet diese Verbesserung als einen dramatischen patientenrelevanten Effekt welcher den MCID um ein Vielfaches übersteigt und leitet daraus einen Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Tabelle 1-9: Mittlere absolute Änderung des BMI-z Score zur Studienwoche 52 versus Baseline - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	10,749 (3,8400)	4,233 (1,0742)	8,034 (4,4408)
Median	9,314	4,361	7,092
Min, max	6,87; 17,21	2,64; 5,44	2,64; 17,21
Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-5,185 (1,8585)	-1,331 (1,2295)	-3,433 (2,5265)
Median	-5,518	-1,066	-3,081
Min, max	-6,97; -2,07	-3,08; 0,22	-6,97; 0,22

Quelle: Modul 4, Tabelle 4-3; CSR RM-493-033; Tabelle 13, Seite 59; Tabelle 14.22.5.1

Die Berechnung des BMI-z erfolgte unter Berücksichtigung WHO Child Growth Standard 2007 als Referenzmaß.

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin type; POMC = pro-opiomelanocortin; PPL = POMC/PCSK1/LEPR; N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten die in der Analyse berücksichtigt wurden; SD = Standardabweichung

Für den explorativen Endpunkt prozentuale Änderung des Hüftumfangs zur Studienwoche 52 versus Baseline (Tabelle 1-10) resultierte für die Patientengruppen Gesamt, PPL und BBS eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

prozentuale Änderung von -9,50% (10,97), -15,23% (9,85) und -2,63% (8,45), ausgehend von einem Hüftumfang zur Baseline von 79,51 cm (17,74), 89,01 cm (14,37) und 66,21 cm (13,29) für Gesamt, PPL und BBS eine prozentuale Änderung von -9,50% (10,97), -15,23% (9,85) und -2,63% (8,45). Die Ergebnisse zum Endpunkt Hüftumfang korrespondierten mit den patientenrelevanten anthropometrischen Endpunkten BMI-z und BMI.

Tabelle 1-10: Mittlere prozentuale Änderung des Hüftumfanges zur Studienwoche 52 versus Baseline (explorativer Endpunkt) - Sicherheitspopulation

Studienzeitpunkt	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
	PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Prozentuale Änderung zur Studienwoche 52 versus Baseline, n	6	5	11
Mean (SD)	-15,230 (9,8465)	-2,625 (8,4506)	-9,501 (10,9713)
Median	-14,947	1,754	-8,947
Min, max	-27,32; -2,37	-13,04; 4,62	-27,32; 4,62

Quelle: Modul 4, Tabelle 4-4; CSR RM-493-033; Tabelle 16, Seite 64; Tabelle 14.2.7.1

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1 oder LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Berücksichtigung in Analyse; SD = Standardabweichung; min,max = Minimum, Maximum

Die Gesamtheit der Ergebnisse zu anthropometrischen Endpunkten waren für alle untersuchten Patientengruppen (PPL, BBS, Gesamt) gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar. Hierbei ist zu beachten, dass das Ausmaß der erzielten Verbesserung für BMI-z und BMI für Patienten mit PPL höher war als für Patienten mit BBS. Ebenso waren die Ergebnisse für die Endpunkte BMI-z und BMI vergleichbar mit Ergebnissen aus früheren Zulassungsstudien mit Setmelanotid mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - <18 Jahre.

Weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Weitere in der Zulassungsstudie berichtete Outcomes und Endpunkte waren:

- Hunger der betroffenen Patienten untersucht mit dem “The Caregiver Reported Global Hunger Questionnaire (CGIS) – Abschnitt 4.3.2.3.3.4 in Modul 4
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Caregiver untersucht mit dem Zarit Burden Interview (ZBI) Instrument – Abschnitt 4.3.2.3.3.5 in Modul 4
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsproduktivität der Caregiver untersucht mit dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogen – Abschnitt 4.3.2.3.3.6 in Modul 4

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Caregiver untersucht mit dem PROMIS Global Health Questionnaire und der betroffenen Patienten mit dem PROMIS Global Health Parent Proxy Questionnaire - Abschnitt 4.3.2.3.3.7 in Modul 4 – 746 -

Das pharmazeutische Unternehmen verweist an dieser Stelle für die genannten Endpunkte darauf hin, dass die berücksichtigten Fragebogeninstrumente in den beiden früheren Nutzenbewertungen nicht eingesetzt wurden. Da für die hier vorgelegte Nutzenbewertung keine Beratung mit dem G-BA erfolgte, ist die Position der G-BA zur Patientenrelevanz der genannten Endpunkte und Fragebogeninstrumente unklar. Ungeachtet dieser Unsicherheit ist das pharmazeutische Unternehmen der Überzeugung, dass die berücksichtigten validierten Fragebogeninstrumente aussagefähig sind, und eine valide Einschätzung der Wirkung von Setmelanotid auf die patientenrelevanten Outcomes Hunger, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Produktivität der betroffenen Patienten bzw. Caregiver erlauben. Für alle Endpunkte resultierte für alle Patientengruppen eine Verbesserung des jeweiligen Scores zur Studienwoche 52 versus Baseline, wobei die berichtete Differenz nicht statistisch signifikant war, was in Zusammenhang mit der geringen Anzahl untersuchter Patienten (N=12) gesehen werden kann.

Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Setmelanotid ist zusammenfassend in (Tabelle 1-11) dargestellt und wurde von der EMA als akzeptabel eingestuft. Auftretende häufigste unerwünschte Ereignisse waren auf die subkutane Verabreichung von Setmelanotid und die pharmakologische Wirkung von Setmelanotid, insbesondere Hyperpigmentierung zurückzuführen.

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Setmelanotid im Anwendungsgebiet aus der Zulassungsstudie RM-493-033 – Sicherheitspopulation

Unerwünschte Ereignisse	n (%)	Ursache Adipositas		Gesamt (N=12)
		PPL (N=7)	BBS (N=5)	
Mindestens ein TEAEs	n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Mindestens ein TEAE mit Bezug zur Studienmedikation	n (%)	7 (100)	5 (100)	12 (100)
Mindestens ein TEAE mit Studienabbruch	n (%)	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE	n (%)	0	0	0
Mindestens ein schwerwiegendes TEAE mit Bezug zur Studienmedikation	n (%)	0	0	0
Unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge	n (%)	0	0	0

Quelle: Modul 4, Tabelle 4-7; CSR RM-493-033; Tabelle 22, Seite 74; Tabelle 14.3.1

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Proopiomelanocortin; PPL = (POMC/PCSK1 oder LEPR); N = Anzahl Patienten in Patientengruppe; n = Anzahl Patienten mit Erreichen des Antwortkriteriums; TEAE = Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzende Evidenz

Eine von Rhythm ergänzend durchgeführte Modellierung (early onset model) bestätigt aus der populationsbasierten wissenschaftlichen Literatur bekannte Einschätzungen, dass frühkindliche Adipositas ein wesentlicher Risikofaktor für Morbidität und verfrühte Mortalität im späteren Leben ist und dass eine Reduktion des BMI-z Score um 1,5 Punkte im Alter von 6 Jahren eine Verlängerung des Lebens um bis zu 13 Jahre bedeuten kann. Weitere Details zu der durchgeführten Modellierung und der berücksichtigten Literatur sind in Modul 3, Abschnitt 3.2.2 (Therapeutischer Bedarf in der Erkrankung) und Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.2 (Morbidität: Endpunkte BMI und BMI-z) verfügbar.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel sowie BBS bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht für Setmelanotid (IMCIVREETM) zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls bei pädiatrischen Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas oder Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) im Alter von 2 bis < 6 Jahre einen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in Abschnitt 4.1 von Modul 4 und Abschnitt 1.5 von Modul 1 zusammengefasste Evidenz aus der Zulassungsstudie RM-493-033 bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid in der untersuchten Altersgruppe. Die Studienergebnisse waren gleichgerichtet und in ihrem Ausmaß vergleichbar mit den korrespondierenden Ergebnissen aus früheren Zulassungsstudien für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahre. Die Patientenrelevanz der berücksichtigten anthropometrischen Endpunkte, insbesondere BMI und BMI-z wurde vom G-BA bereits in Zusammenhang mit früheren Nutzenbewertungen mit Setmelanotid bestätigt. Die berichteten klinischen Effekte (insbesondere Reduktion des BMI-z) sind patientenrelevant und als “dramatisch“ (Tabelle 1-9) einzustufen.

Setmelanotid war zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung die einzige zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter ≥ 6 Jahre mit Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch vererbter Adipositas aufgrund von POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel sowie BBS. Die erfolgte Zulassungserweiterung um Kleinkinder im Alter von 2 bis <6 Jahren ermöglicht nun auch erstmals eine wirksame und sichere Behandlung einer sehr vulnerablen Altersgruppe mit sehr hoher Krankheitslast .

Der gemeinsame Bundesausschuss hat in früheren Nutzenbewertungen Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das pharmazeutische Unternehmen hat in insgesamt drei bibliografischen Literaturrecherchen und der Recherche in Studienregistern den Nachweis geführt, dass mit Ausnahme von Setmelanotid keine Evidenz zu anderen möglichen Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen identifiziert werden konnte und auch keine interventionellen Studien durchgeführt wurden, die eine wissenschaftlich valide Aussage zur Zweckmäßigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit erlauben. Dies gilt insbesondere für vulnerable Kleinkinder im Alter von 2 bis < 6 Jahre die mit einer sehr hohen Krankheitslast präsentieren und für die (und ihre Eltern/Caregiver) keine zweckmäßigen Behandlungen und unterstützende Maßnahmen verfügbar sind. Anzumerken ist ferner, dass für keine medikamentöse Behandlung von Adipositas gemäß Anlage II AM-RL eine Zulassung für Kleinkinder < 6 Jahren vorliegt. Dies unterstreicht die therapeutische Relevanz von Setmelanotid und Einstufung als “Solist“ im Anwendungsgebiet.

Das pharmazeutische Unternehmen stuft die vorgelegte Evidenz aus der Zulassungsstudie RM-493-033 als aussagefähig und patientenrelevant für die sehr kleine Patientengruppe (siehe Tabelle 1-12) im Alter von 2 bis < 6 Jahren ein. Da für diese Patientengruppe im Alter von 2 bis < 6 Jahre nur die Möglichkeit einer offenen einarmigen Studie besteht, ist die Durchführung einer aussagefähigen vergleichenden klinischen Studie/Analyse wie vom G-BA für die Erteilung eines evidenzbasierten Zusatznutzens vorausgesetzt, insgesamt nicht gegeben. Das pharmazeutische Unternehmen stuft die vorgelegten Daten als die beste mögliche Evidenz im Anwendungsgebiet ein, deren besonderer Wert für die betroffenen Patienten sich auch aus dem weiterhin vollständigen Fehlen von sonstigen interventionellen klinischen Studien zu allen sonstigen Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen ergibt, die ggf. als zweckmäßig im Anwendungsgebiet gelten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frühkindliche Adipositas ist unbestritten in der wissenschaftlichen Literatur ein entscheidender prädiktiver Faktor für Adipositas und assoziierte Begleiterkrankungen im späteren Leben, woraus sich eine zwingende Notwendigkeit für einen möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn ergibt. Mit der nun erteilten Zulassungserweiterung um Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre ist dies nun erstmals im Interesse der vulnerablen Kleinkinder möglich.

Die vorausgeschickt und unter Berücksichtigung

- von Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Setmelanotid aus der Zulassungsstudie und Kontinuität mit korrespondierenden Studien mit pädiatrischen Patienten,
- der beträchtlichen Krankheitsschwere und dem hohen medizinischen Bedarf bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahre auch im Hinblick auf die betroffenen Familien,
- der Notwendigkeit Adipositas bereits im frühen Kindesalter zu vermeiden bzw. zu behandeln um Adipositas und assoziierte Morbidität und Mortalität im nachhaltig zu reduzieren,
- von fehlenden zugelassenen Therapiealternativen bzw. fehlenden zweckmäßigen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapiealternativen im Sinne der VerfO des G-BA, die eine kausale und/oder dauerhafte Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre gewährleisten,
- von fehlenden klinischen Studien im Anwendungsgebiet mit Ausnahme von Studien mit Setmelanotid, so dass keine wissenschaftlich fundierte Aussage zur möglichen Wirksamkeit, Sicherheit und Zweckmäßigkeit von BSC oder sonstigen unterstützenden Maßnahmen möglich ist, und
- einer patientenindividuell empfohlenen Fortführung von bestehenden Behandlungen und unterstützenden Maßnahmen (entspricht BSC) auch bei Behandlung mit Setmelanotid

ist ein Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas oder BBS im Alter von 2 bis < 6 Jahre begründet. Setmelanotid erfüllt die Anforderungen aus § 2 Absatz 3 AmNutzenV und gewährt eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren wie sich aus der vorgelegten Evidenz und dem Fehlen von sonstigen zweckmäßigen Behandlungen ergibt.

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

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

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung für Setmelanotid zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 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.

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

Die in der Zulassungserweiterung berücksichtigte Patientengruppe mit Adipositas und Hunger in Verbindung mit POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas und BBS wird in den Modulen 3 und 4 dargestellt und diskutiert und trägt die Kodierung "A".

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

Wie zuvor dargestellt ist Setmelanotid das erste zugelassene, in klinischen Studien untersuchte und kausal wirksame Medikament zur Behandlung von genetischer Adipositas und Hunger für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Patientengruppen POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas und BBS. In Deutschland sind keine weiteren medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen mit einer Zulassung für die genannten Anwendungsgebiete verfügbar. Auch sind keine Empfehlungen für sonstige zweckmäßige Therapien in Behandlungsleitlinien oder Empfehlungen von Krankenkassen verfügbar. In systematischen bibliografischen Literaturrecherchen in Zusammenhang mit Nutzenbewertungen aus den Jahren 2022 und 2024 konnten keine aussagefähigen klinischen Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden, welche eine Aussage zur Wirksamkeit bzw. Nutzen-Risiko Profil von sonstigen Behandlungen und/oder unterstützenden Maßnahmen, erlauben. In diesem Sinne ist Setmelanotid auch weiterhin im zugelassenen Anwendungsgebiet inklusive Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre als Solist zu bewerten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre.	6 - 11
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund BBS bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre.	14 - 39

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Quelle: Rhythm; Modul 3, Tabelle 3-4

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Proopiomelanocortin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Alle Patienten wie definiert	beträchtlich	6 - 11
A	Adipositas und Hungergefühl aufgrund BBS bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Alle Patienten wie definiert	beträchtlich	14 - 39
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Quelle: Rhythm

Abkürzungen: BBS = Bardet-Biedl Syndrom; LEPR = Leptinrezeptor; PCSK1 = Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1; POMC = Proopiomelanocortin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Wie auch bereits in Zusammenhang mit den beiden früheren Nutzenbewertungen diskutiert, ist die Evidenzlage zur Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet schwach und die Angaben zur Anzahl der möglichen Patienten sehr unsicher und möglicherweise überschätzt. Für die Kalkulation der Patientenzahlen wurden die gleiche Methodik und Quellen berücksichtigt wie bei früheren Nutzenbewertungen. In Übereinstimmung mit der früheren Einschätzung des IQWiG und medizinischer Experten sind die Angaben daher als theoretische Obergrenze zu verstehen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahren mit PPL oder BBS entsprechend der erteilten Zulassung - ohne Nierenfunktionsstörung ¹	€ 35.208,54 - € 175.025,44
A	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahren mit PPL oder BBS entsprechend der erteilten Zulassung - mit Nierenfunktionsstörung ¹	€ 17.731,42 - € 105.116,99

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Quelle: Rhythm, Modul 3, Tabelle 3-15

¹ Es wurde eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Nierenfunktionsstörung vorgenommen, da sich die Jahrestherapiekosten für die ansonsten identischen Zielpopulationen deutlich unterscheiden.
Abkürzungen: PPL = POMC/PCSK1 oder LEPR; BBS = Bardet-Biedl-Syndrom

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 - < 6 Jahren mit PPL oder BBS entsprechend der erteilten Zulassung	Nicht bestimmt	Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahre	Nicht bestimmt
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Abschnitt 1.8 berücksichtigt ausgewählte Angaben aus der gültigen Fachinformation von IMCIVREE. Für weiterführende Informationen wird auf die Fachinformation verwiesen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ohne Nierenfunktionsstörung sollte die Dosistitration in Tabelle 1-12 befolgt werden.

POMC-Mangel, einschliesslich PCSK1, und LEPR Mangel

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, die Dosistitration fortsetzen. 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

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

Bardet-Biedl Syndrom

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 0,5 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn die Anfangsdosis von 0,5 mg nicht vertragen wird, auf 0,25 mg (0,025 ml) einmal täglich reduzieren. Wenn die einmal tägliche Dosis von 0,25 mg vertragen wird, die Dosistitration fortsetzen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Dosistitration für pädiatrische Patienten von 2 bis < 6 Jahren

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Ab Woche 1	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
20-30 kg		
Woche 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
30 - < 40 kg		
Woche 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3-4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
> 40 kg		
Woche 1-2	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 3-4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Woche 5-6 4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	1,5 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich
Woche 7 – 8 4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 1,5 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,2 ml einmal täglich
Ab Woche 9 4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 2 mg gut vertragen wird)	2,5 einmal täglich	0,25 ml einmal täglich

Quelle: Rhythm Pharmaceuticals; Fachinformation Setmelanotid

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren ohne Nierenfunktionsstörung sollte die Dosistitration in Tabelle 1-12 befolgt werden.

Besondere Patientengruppe: Nierenfunktionsstörung:

POMC-Mangel, einschließlich PCSK1, und LEPR Mangel

Setmelanotid wurde bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Dosistitration sollte sich nach der Verträglichkeit (Tabelle 3-18) richten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Wenn die Anfangsdosis von 0,25 mg nicht vertragen wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Wenn nach der Anfangsdosis eine nachfolgende Dosis nicht vertragen wird, auf die vorherige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisstufe reduzieren. Die Dosistitration fortsetzen, wenn die reduzierte Dosis vertragen wird.

Die Anwendung von Setmelanotid wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. Setmelanotid sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden).

Tabelle 1-18: Dosistitration für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung von 2 bis < 6 Jahren mit Nierenfunktionsstörung

Woche	Tagesdosis	Zu injizierendes Volumen
< 20 kg		
Ab Woche 1	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
20-30 kg		
Woche 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Ab Woche 3 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,25 mg gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
30 - < 40 kg		
Woche 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Woche 3-4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,25 mg gut vertragen wird)	0,5 mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Ab Woche 5 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1ml einmal täglich
> 40 kg		
Woche 1-2	0,25 mg einmal täglich	0,025 ml einmal täglich
Woche 3-4 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,25 mg gut vertragen wird)	0,5mg einmal täglich	0,05 ml einmal täglich
Woche 5-6 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 0,5 mg gut vertragen wird)	1 mg einmal täglich	0,1 ml einmal täglich
Ab Woche 7 (wenn das klinische Ansprechen und die Dosis von 1 mg gut vertragen wird)	2 mg einmal täglich	0,15 ml einmal täglich

Quelle: Rhythm Pharmaceuticals; Fachinformation Setmelanotid

Bardet-Biedl Syndrom

Setmelanotid wurde bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Dosistitration sollte sich nach der Verträglichkeit richten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

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 sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolle der Haut

Setmelanotid kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung zu einer generalisierten erhöhten Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Vor und jährlich während der Behandlung mit 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.