

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Setmelanotid (IMCIVREE<sup>TM</sup>)*

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

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

**Tabellenverzeichnis**

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

## Abbildungsverzeichnis

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
aHO	Acquired hypothalamic obesity
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ARC	Nucleus arcuatus
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
INN	International Nonproprietary Names
LEPR	Leptinrezeptor
MC	Melanocortin
MC1R, MC2R, MC3R, MC4R	Melanocortin- (1,2,3,4) Rezeptor
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ -)
NIPH	Norwegian Institute of Public Health
PCSK1	Proprotein convertase 1
PNV	Nucleus paraventricularis
POMC	Proopiomelanocortin
PZN	Pharmazentralnummer
RGDO	Rare Genetic Disorders of Obesity
WHO	World Health Organization

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Setmelanotid
<b>Handelsname:</b>	IMCIVREE <sup>TM</sup>
<b>ATC-Code:</b>	A08AA12

Quelle: NIPH/WHO (1)

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
P 17 896 383	EU/1/21/1564/0001	10 mg Setmelanotid	1 Durchstichflasche
P 18 360 130	EU/1/21/1564/0002	10 mg Setmelanotid	10 Durchstichflaschen

Quelle: IFA GmbH/Lauer Taxe 4.0 (2); EMA (3)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Adipositas ist seit ein schwerwiegendes medizinisches Problem mit zunehmender Prävalenz und Inzidenz bei Erwachsenen und seit einigen Jahren auch bei Kindern und Jugendlichen (4-7). Die Erkrankung ist multifaktoriell und charakterisiert durch eine komplexe Fehlregulation des Energiestoffwechsels die auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden kann. Gemeinsam ist allen Krankheitsausprägungen ein andauerndes Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. Während die Erkrankung für die überwiegende Anzahl Patienten mit veränderten Lebensbedingungen, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel assoziiert ist, gilt dies grundsätzlich nicht für die sehr seltenen Formen von genetischer (monogen vererbter) Adipositas mit Genmutationen, die in die neuronale Steuerung des Energiestoffwechsels eingreifen (8,9). Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der Melanocortin (MC) Stoffwechselweg in neuronalen Netzwerken des Hypothalamus und dessen genetische Störung (10-12).

IMCIVREE<sup>TM</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Setmelanotid wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel oder Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) (13,14).

Jede der relevanten Krankheitsausprägungen ist als sehr seltene Erkrankung charakterisiert und mit folgenden Orphacodes und Alpha-IDs kodiert: Adipositas durch Proopiomelanocortin-Mangel (Orphacode: 71526, Alpha-ID: I127713), Adipositas durch LEPR-Rezeptor-Genmutation (Orphacode: 179494, Alpha-ID: I127714) oder BBS (Orphacode: 110, Alpha-ID: I125124) (15-18).

Der pharmakologisch aktive Wirkstoff Setmelanotid (INN: IMCIVREE) ist ein Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonist und wurde entwickelt als eine Therapie für ultra-seltene Formen von genetischer (monogen vererbter) Adipositas (RGDO) wozu POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas und BBS gehören (19-21). Symptomatisch ist die Erkrankung für die betroffenen Patienten durch eine schwere Adipositas und ein starkes und nicht stillbares Hungergefühl charakterisiert, die bereits ab frühester Kindheit auftreten (22-23).

Setmelanotid ist ein synthetisches ringförmiges Peptid mit 8 Aminosäuren (Abbildung 2-1) mit dem chemischen Namen "Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidinyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cysteinamide-cyclic (2→8)-disulfide" (20). Setmelanotid hat ein Molekulargewicht von 1.113,3 Daltons (anhydrous free-base), die molekulare Summenformel C<sub>49</sub>H<sub>68</sub>N<sub>18</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> und die in Abbildung 2-2 dargestellte Strukturformel.

Setmelanotid ist das erste kausal wirksame Medikament zur Behandlung von monogen vererbter Adipositas aufgrund von durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem POMC/PCSK1-Mangel oder biallelischem LEPR-Mangel oder Bardet-Biedl-Syndrom (BBS).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

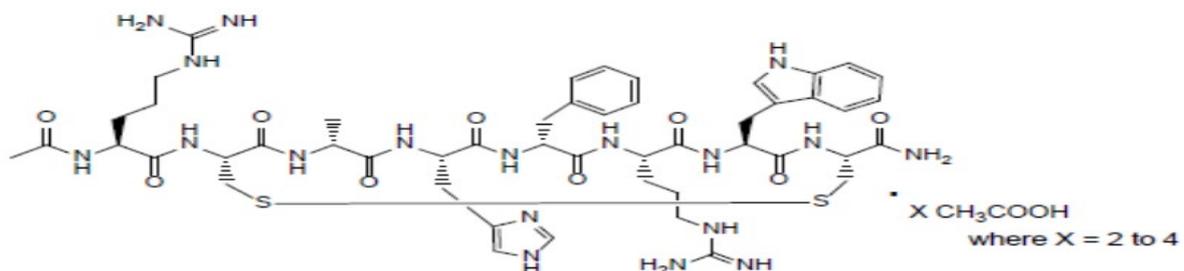
Vor der Markteinführung von Setmelanotid bestand keine Möglichkeit, die betroffenen Patienten mit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapie zu versorgen, die eine zielgerichtete, sichere und dauerhaft wirksame Behandlung gewährleistet. Verfügbare therapeutische Möglichkeiten beschränkten sich auf allgemeine Maßnahmen wie Verhaltensänderung (Ernährungsumstellung, Bewegungsförderung), psycho-soziale Unterstützung und psychologische Betreuung der Patienten ohne einen direkten Bezug zur vorliegenden Erkrankung und deren Ursachen (22,23). Mit der am 26. Juli 2024 erfolgten Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren steht nun auch diesen sehr vulnerablen Kleinkindern mit einer sehr hohen Krankheitslast eine zugelassene Behandlung zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Sicherheit in einer klinischen Studie (RM-493-033) untersucht wurde (13,14,24).

Abbildung 2-1: Setmelanotid Aminosäuresequenz

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

Quelle: Yeo (20)

Abbildung 2-2: Setmelanotid Strukturformel



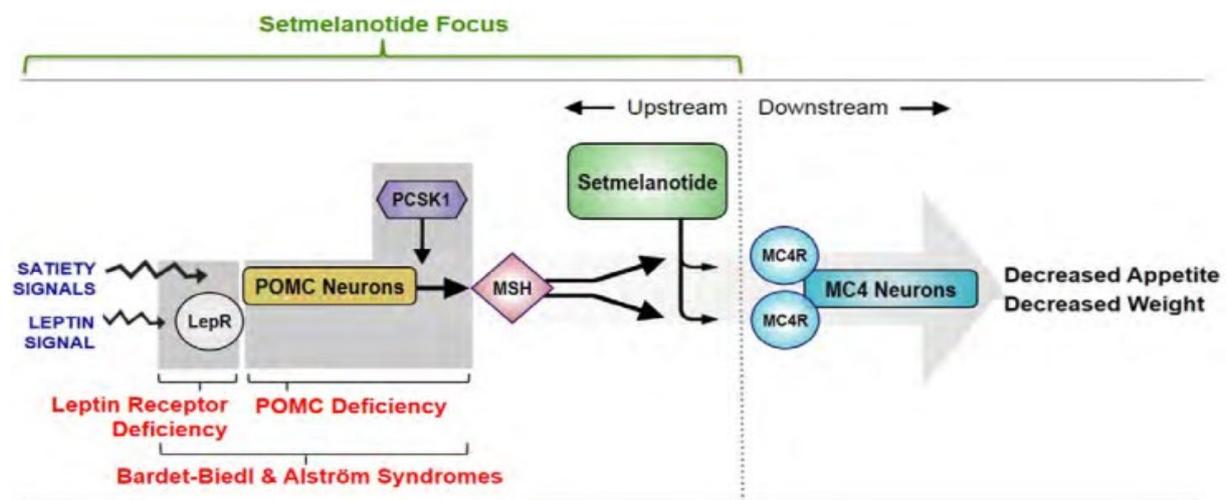
Quelle: EMA (14)

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

Die vorgenannte Integrationsleistung unterschiedlicher Signale zum Energiestatus, Steuerung des Energiehaushaltes, des Hungergefühls und des Körpergewichts wird wesentlich über Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4R) auf der Oberfläche von MC4 Neuronen im PVN

vermittelt und unterliegt der Steuerung durch POMC Neurone im ARC und der Freisetzung des Hormons  $\alpha$ -Melanozyten stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH). Die Melanocortine (MC) sind eine Familie von Peptidhormonen (u.a. ACTH,  $\alpha$ -Melanozyten stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH),  $\beta$ -MSH und  $\gamma$ -MSH) mit Promelanocortin (POMC) als gemeinsamer Vorstufe.

Abbildung 2-3: Setmelanotid Wirkmechanismus



Quelle: Rhythm (25)

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

Setmelanotid wirkt aktivierend auf den MC4R-vermittelten Stoffwechselweg ein und hat das klinische Potential, fehlende endogene Aktivität des MC4R-Stoffwechselweges durch Aktivierung des MC4R zu kompensieren (Abbildung 2-3). Bei Patienten mit Adipositas und Hunger aufgrund von genetisch bestätigtem POMC/PCSK1- oder LEPR-Mangel oder BBS ist der neuronale Übertragungsweg von POMC-Neuronen des ARC auf MC4 Neurone des PVN grundsätzlich gestört. In Folge dieser kausalen Störung werden die im ARC detektierten und integrierten Informationen zum Energiestatus des Organismus und dessen Änderung nicht von den POMC-Neuronen zu den MC4-Neuronen im PVN übermittelt, so dass eine kompensatorische Anpassung von Appetit, Hunger und Nahrungsaufnahme entsprechend den physiologischen Bedürfnissen des Organismus unterbleibt. Bei gesunden Personen führt eine Aktivierung von POMC-Neuronen über eine verstärkte Bildung und Freisetzung von  $\alpha$ -MSH zu einer Aktivierung von Melanocortin 3 und Melanocortin 4 (MC3/MC4) - Rezeptoren von Zielneuronen im PVN und in Folge zu einer Steigerung des Sättigungsgefühls, Reduktion der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieverbrauchs. Umgekehrt führt eine Hemmung des MC4R auf MC4 Neuronen des PVN zu einer Reduktion des Sättigungsgefühls, Steigerung der Nahrungsaufnahme und Reduktion des Energieverbrauchs. Bei Patienten mit genetisch bestätigtem BBS ist dieser MC4-Signalweg dauerhaft gestört. Dies gilt in gleicher Weise für alle Patienten mit biallelischem POMC/PCSK1- oder biallelischem LEPR-Mangel oder BBS im Alter von  $\geq 6$  Jahren für die Setmelanotid bereits zugelassen und in Deutschland verfügbar

ist wie auch für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Funktionell sind diese genetischen Formen von Adipositas vergleichbar mit dem Zustand bei Patienten mit einer strukturellen Zerstörung der entsprechenden Gehirnregion und neuronalen Kerne des Hypothalamus. Diese ebenfalls sehr seltene Krankheitsausprägung (26). wird erworbenes hypothalamisches Übergewicht (aHQ) genannt und wurde in einer klinischen Studie mit Setmelanotid untersucht (27). In allen genannten Fällen unterbleibt die gegenregulatorische Steuerung des Energiehaushaltes, was im Fall des MC4-Signalwegs phänotypisch durch eine ausgeprägte Hyperphagie, permanentes Nahrungssuchverhalten und Adipositas ab frühester Kindheit charakterisiert ist.

Setmelanotid ist ein selektiver MC4R-Agonist mit einer hohen Selektivität für den MC4R-Rezeptor bei einer 2- bis 3-fach geringeren Aktivität am Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) und Melanocortin-3-Rezeptor (MC3R) (25). In präklinischen Studien hat Setmelanotid im Vergleich zu  $\alpha$ -MSH, dem endogenen Liganden des MC4R, eine stärkere Bindungsaffinität und eine längere Eliminationshalbwertszeit (~10-12 Stunden in Probanden). Setmelanotid hat somit das Potential, die in der Zielpopulation fehlende Aktivierung des MC4R zu kompensieren und direkt den MC4R anhaltend zu stimulieren. Hierbei umgeht Setmelanotid die genetisch verursachte Störung auf Ebene der POMC-Neurone, welche zur dauerhaften Reduktion der Freisetzung von  $\alpha$ -MSH führt (Abbildung 2-3). Auch wenn Setmelanotid keine analoge Substanz des körpereigenen Hormons  $\alpha$ -MSH ist, einem linearen Peptid mit drei Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 300,36 Dalton, ersetzt Setmelanotid die Spezifität und Funktionalität von natürlich vorkommendem  $\alpha$ -MSH und erhält somit auch die Funktionalität des zugrunde liegenden Signalweges aufrecht.

Setmelanotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit sehr seltenen Formen genetischer Adipositas. Für eine Anwendung im Rahmen der Zulassung ist eine genetische Bestätigung der Diagnose zwingend erforderlich (13,14). In diesem Sinne ist Setmelanotid kein Diätprodukt und nicht vergleichbar mit sonstigen in Deutschland verfügbaren medikamentösen Behandlungen von Adipositas, welche von einer Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen sind (28,29). Aufgrund des molekularen Wirkmechanismus differenziert Setmelanotid sich von allen peripher und zentral wirkenden Arzneimitteln zur Gewichtskontrolle und ist ohne Risiko für Anorexie.

Diese Besonderheiten des Krankheitsbildes berücksichtigend hat der Gemeinsame Bundesausschuss in Zusammenhang mit der Indikationserweiterung am 17 Oktober 2024 eine Änderung der AM-RL vorgenommen und Patienten im Alter von 2 - <6 Jahren in den Erstattungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen. Der Beschluss trat mit Publikation im Bundesanzeiger am 13. Januar 2025 (30) in Kraft und entspricht in seiner Bedeutung den vorangegangenen Beschlüssen für Erwachsene und Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMCIVREE 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 <sup>1</sup>	ja	26. Juli 2024 (POMC/PCSK1) oder LEPR oder BBS (2 bis < 6 Jahre)	A

Quelle: Rhythm (13); EMA (14) EC (24)

<sup>1</sup> Wortlaut der Fachinformation. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren.

Benennen Sie die den Angaben in

Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die erstmalige Zulassung für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls in Zusammenhang mit genetisch bestätigtem durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopio-melanocortin (POMC)- Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel erfolgte am 16. Juli 2021. Am 2. September 2022 erfolgte eine Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Diese beiden früheren Zulassungen berücksichtigten Erwachsene, Heranwachsende und Kinder ab 6 Jahren. Am 26. Juli 2024

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erfolgte eine Indikationserweiterung und Zulassung für beide Indikationen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren die Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung ist.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMCIVREE 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 <sup>1</sup>	16. Juli 2021 <sup>2</sup> 2. September 2022 <sup>3</sup>

Quelle: Rhythm (**Error! Reference source not found.**)

<sup>1</sup> Wortlaut der Fachinformation. Das bereits zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich auf Erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von  $\geq 6$  Jahren; <sup>2</sup> Erstzulassung für (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel; <sup>3</sup> Zulassungserweiterung für Patienten mit BBS

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

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMCIVREETM entnommen. Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Setmelanotid wurde publizierte wissenschaftliche Literatur herangezogen, wobei in besonderer Weise die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche zu Setmelanotid berücksichtigt wurden. Weiterhin berücksichtigt wurden Angaben zu Setmelanotid und dem zugrundeliegenden Wirkmechanismen aus früheren Nutzenbewertungen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Norwegian Institute of Public Health (NIPH)/WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Methodology ATC/DDD Classification Setmelanotide. Stand 26.01.2024.
2. IFA GmbH/Lauer Taxe online 4.0. IMCIVREE 10 mg/ml Injektionslösung. Stand 15.12.2024.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR – all authorised presentations. IMCIVREE. Stand 03.11.2022.
4. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 01.03.2024.
5. Afshin A, Reitsma MB, Murray CJ et.al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 years. The GBD obesity collaborators. New England Journal of Medicine 2017;377(15):1496-7.
6. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M et.al., Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt. 2013;56:786-94.
7. Fasano A. The Physiology of Hunger. New England Journal of Medicine 2025; 392, 372- 381.
8. Huvenne H, Dubern B, Clement K, et.al. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. Obes Facts. 2016; 9(3): 158-73.
9. Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, Roubert P, Plas P, Halem HA, et al. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. Peptides. 2009;30(10):1892-900.
10. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. Exp Mol Med. 2016;48(3):e216.
11. Myers MG, Jr., Olson DP. Central nervous system control of metabolism. Nature. 2012;491(7424):357-63.
12. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. Dis Model Mech. 2017;10(6):679-89.
13. Rhythm Pharmaceuticals. Fachinformation Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. IMCIVREE 10mg/ml Injektionslösung. Stand 26.07.2024.
14. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment Report. Imcivree. Procedure No. EMEA/H/C/005089/0000. EMA/402097/2024. 27.06.2024.
15. Orphanet. ORPHA-Code 71526. Adipositas durch Proopiomelanocortin-Mangel. Mai 2007.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Orphanet. ORPHA-Code 179494. Adipositas durch Leptin-Rezeptor-Genmutationen. 2024.
17. Orphanet. ORPHA-Code 110. Bardet-Biedl-Syndrom. September 2021.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID-SE. Stand 2025.
19. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab.* 2017; 6(10):1321-9.
20. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206.
21. Chen KY, Muniyappa R, Abel BS, Mullins KP, Staker P, Brychta RJ, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1639-45.
22. von Schnurbein J und Wabitsch M. Monogene Adipositas. *Pathophysiologie - Diagnostik - Therapieoptionen. Medizinische Genetik.* 2017;29:348-59.
23. Herrmann G, Wabitsch M und von Schnurbein J et al.,. Monogene Formen der Adipositas beim Menschen. *Pathophysiologie, Klinik und Therapieoptionen. Adipositas.* 2018;4:162-167.
24. European Commission (EC). UITVOERINGSBESLUIT VAN DE COMMISSIE van 26.7.2024 tot wijziging van de bij Besluit C(2021)5475(final) verleende vergunning voor het in de handel brengen van het weesgeneesmiddel voor menselijk gebruik “Imcivree – setmelanotide. C(2024) 5586 final. 26.07.2024.
25. Rhythm Pharmaceuticals. Common Technical Document (CTD) Setmelanotide - 2.5 Clinical Overview. 2023.
26. Roth CL, McCormack SE. Acquired hypothalamic obesity: A clinical overview and update. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:34-45.
27. Rhythm Pharmaceuticals. RM-493-030 (NCT04725240) Registerauszug. Open label study of setmelanotide in hypothalamic obesity. Last update 21.09.2023.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Verordnungsausschlüsse von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel). Stand 13.12.2024.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Stand 15.12.2024.
30. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) - Setmelanotid. Vom 17. Oktober 2024. 13.01.2025.

