

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mogamulizumab (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom)

Vom 3. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mogamulizumab (Poteligeo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mogamulizumab ist der 15. Juni 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. Juni 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mogamulizumab ist zur Behandlung der Mycosis fungoides (MF) oder des Sézary-Syndroms (SS) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mogamulizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mogamulizumab (Poteligeo) gemäß Fachinformation

Poteligeo ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Dezember 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mogamulizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mogamulizumab legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte Phase-III-Studie MAVORIC vor. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische Studie, die in 11 Länder und 59 Studienzentren durchgeführt wurde.

In die Studie MAVORIC wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigter MF oder SS, bei denen mindestens eine vorherige systemische Behandlung (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, Photopherese, antineoplastische Chemotherapie) erfolglos war, eingeschlossen. Die Psoralen-plus-Ultraviolettlicht-Therapie (PUVA) wurde nicht als systemische Therapie berücksichtigt. Bei Einschluss in die Studie sollten Patienten ein Tumorstadium von IB–IV aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 372 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in den Mogamulizumab-Arm (N = 186) oder Vorinostat-Arm (N = 186) randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitstyp (MF / SS) und Krankheitsstadium (IB oder II / III oder IV).

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein medianes Alter von 63 Jahren auf. Bei allen Patienten war zu Studienbeginn die Haut und bei dem Großteil der Patienten auch die Lymphknoten und das Blut von der Krankheit betroffen. Über 80 % der eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn ≥ 2 systemische Vortherapien.

Patienten, die im Rahmen der Studie in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden, konnten bei Krankheitsprogression oder intolerabler Toxizität mit Mogamulizumab weiter behandelt werden. Insgesamt wechselten 136 Patienten (73,1 %), die ursprünglich in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden, in den Mogamulizumab-Arm.

Während der randomisierten Behandlungsdauer betrug die mittlere Anzahl der Zyklen 6,0 im Mogamulizumab-Arm und 3,0 im Vorinostat-Arm. Die mediane Dauer der Exposition war etwa doppelt so lang für Mogamulizumab (170 Tage) im Vergleich zu Vorinostat (84 Tage).

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreies Überleben (PFS). Weiterhin wurden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Für die Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 31. Dezember 2016 handelt es sich um die *a priori* geplante primäre Wirksamkeitsanalyse (nach 241 PFS-Ereignissen). Darüber hinaus liegt ein Datenschnitt zum Studienende vom 2. März 2019 vor, für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 2. März 2019 herangezogen. Für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert die Bewertung auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 31. Dezember 2016.

Unsicherheiten der Studie MAVORIC

Der in der Studie eingesetzte Komparator Vorinostat ist in Deutschland nicht zugelassen. Ein Zulassungsantrag wurde bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gestellt. Dieser wurde jedoch, insbesondere vor dem Hintergrund des fehlenden Vergleiches mit einem aktiven Komparator und ungelöster Fragen zu Wirksamkeit und Sicherheit mit der Folge eines negativ bewerteten Nutzen-Risiko-Profiles, am 13. Februar 2009 zurückgezogen². Den Stellungnahmen lässt sich entnehmen, dass Vorinostat jedoch in Deutschland in Einzelfällen

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/vorinostat-msd>

eingesetzt wird. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren kommen in der klinischen Praxis vor dem Hintergrund eines heterogenen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet mehrere Therapieoptionen, auch zugelassene Arzneimittel zum Einsatz. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der in der Studie eingesetzte Komparator Vorinostat den Versorgungsstandard in Deutschland nicht abbildet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie MAVORIC definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod wegen jeglicher Ursache, zensiert zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass die Person noch lebte.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie MAVORIC definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression in mindestens einem der potentiell von MF oder SS betroffenen Kompartimente Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben. Neben der Bewertung des Prüfarztes wurde die Progression im Rahmen eines unabhängigen, verblindeten Reviews festgestellt.

Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.

Die Erhebung der Krankheitsprogression in den Kompartimenten Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung der Krankheitsprogression dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des mSWAT. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.

Die mit dem Krankheitsbild einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.

Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.

Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor.

Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.

Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Kutane Symptomatik - Vollständiges Ansprechen der Haut

Das vollständige Ansprechen der Haut war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß mSWAT. Die Erfassung erfolgte vom Prüfarzt zu Baseline und alle vier Wochen bis zum Behandlungsende. Das vollständige Ansprechen der Haut wurde vom Prüfarzt wie auch im Rahmen eines unabhängigen, verblindeten Reviews bewertet. Die Einschätzung eines vollständigen Ansprechens musste nach mindestens vier Wochen bestätigt werden.

Vor dem Hintergrund der gut äußerlich sichtbaren, häufig schmerzenden und / oder juckenden Hautsymptomatik wird der Endpunkt vollständiges Ansprechen als patientenrelevant betrachtet. Unter Berücksichtigung der mit der Erkrankung einhergehenden Belastung des Patienten wird die mit dem mSWAT gemessene Veränderung der Haut – unbenommen der zuvor genannten Unsicherheiten – zur Bewertung des in dieser Indikation als bedeutsam eingestuftes vollständigen Ansprechens der Haut als patientenrelevant bewertet.

Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kutane Symptomatik - Ansprechen der Haut

Das Ansprechen der Haut wurde definiert als ein vollständiges oder partielles Ansprechen der Haut. Bei dem Endpunkt handelt es sich daher um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „vollständiges Ansprechen“ wurde als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Das vollständige Ansprechen der Haut wurde als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome und das partielle Ansprechen als eine 50 – 99 %-ige Rückbildung der Hautsymptomatik definiert. Die Bewertung zum Ansprechen der Haut erfolgte vom Prüfarzt wie auch im Rahmen eines unabhängigen, verblindeten Reviews. Die Einschätzung eines vollständigen oder partiellen Ansprechens musste nach mindestens vier Wochen bestätigt werden.

Vor dem Hintergrund der gut äußerlich sichtbaren, häufig schmerzenden und / oder juckenden Hautsymptomatik und der damit einhergehbar spürbaren Belastung des Patienten wird eine Rückbildung von $\geq 50\%$ in dieser Indikation grundsätzlich als eine relevante Veränderung der Hautsymptomatik betrachtet und als patientenrelevant eingeschätzt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Einschätzung der kutanen Krankheitslast Auswertungen gemäß mSWAT vorgelegt.

Für das Ansprechen der Haut gemessen mittels mSWAT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat. Zusätzlich wurden im Rahmen der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die auf den ungewichteten relativen Anteilen der

Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche (Body surface area, BSA) basieren, die die Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Gewichtungsfaktoren adressieren. Diese bestätigen den vorliegenden positiven Effekt von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat.

Wie bereits erläutert, bestehen Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden. Insbesondere für den Teilendpunkt partielles Ansprechen sind Informationen zur Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden, unerlässlich. Die Sensitivitätsanalysen können die bestehenden Unsicherheiten zum mSWAT nicht vollständig entkräften. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als nicht hinreichend aussagekräftig bewertet, um für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen werden zu können.

Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der mit der Erkrankung einhergehenden Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT gemessene Veränderung der Haut in der vorliegenden Bewertung dennoch dargestellt.

Kutane Symptomatik - Pruritus-NRS

Der Juckreiz wurde mittels der Pruritus-Numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach. Der Pruritus-NRS wurde zu Studienbeginn und anschließend alle vier Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Für die Bewertung der Pruritus-NRS liegen derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmervorgelegten Responderanalysen sind, aufgrund der als nicht ausreichend valide eingeschätzten Untersuchung zur klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung, basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn bis Monat sechs basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor, die aufgrund von geringen (< 70 % der Studienteilnehmer) und in den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten als nicht valide eingeschätzt werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass bei den fehlenden Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.

Für die vorliegende Bewertung liegen für Auswertungen zur mittleren Änderung verwertbare Daten mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Zyklus 1 und 2 vor (Zyklus 2: 89,3 % im Interventionsarm und 89,3 % im Kontrollarm), wobei ausschließlich für Zyklus 1 vergleichende Analyse vorhanden sind. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Zyklus 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kutane Symptomatik - Symptomdomäne des Skindex-29

Die Hautsymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens erfasst. Höhere Werte des Skindex-29 gehen mit einer stärkeren Hautsymptomatik einher. Der Skindex-29 wurde zu Studienbeginn und anschließend alle acht Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Für die Bewertung des Skindex-29 liegen derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmervorgelegten Responderanalysen sind, aufgrund der als nicht ausreichend valide eingeschätzten Untersuchung zur klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung, basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn bis Monat sechs basierend auf MMRM-Analysen vor, die aufgrund von geringen (< 70 % der Studienteilnehmer) und in den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten als nicht valide eingeschätzt werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass bei den fehlenden Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.

Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zu Zyklus 1 herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten basieren (83,9 % im Interventionsarm und 89,3 % im Kontrollarm). Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Zyklus 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der EQ-5D-VAS wurde zu Baseline und anschließend alle acht Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn bis Monat sechs basierend auf MMRM-Analysen sowie Responderanalysen vor, die aufgrund von geringen (< 70 % der Studienteilnehmer) und in den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten als nicht valide eingeschätzt werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass bei den fehlenden Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.

Im Rahmen der Auswertungen zur mittleren Änderung werden die Auswertungen zu Zyklus 1 herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (89,9 % im Interventionsarm und 90,1 % im Kontrollarm).

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Zyklus 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt liegen zum Endpunkt Gesundheitszustand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Bestimmung des Zusatznutzens von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat ableiten.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MAVORIC anhand der krankheitsspezifischen Fragebogen ItchyQoL und Skindex-29 sowie des tumorerekrankungsübergreifenden Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapie – General (FACT-G) erhoben.

ItchyQoL

Der ItchyQoL ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Pruritus. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn und anschließend alle acht Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Für die Bewertung des ItchyQoL liegen derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmervorgelegten Responderanalysen sind, aufgrund der als nicht ausreichend valide eingeschätzten Untersuchung zur klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung, basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn bis Monat sechs basierend auf MMRM-Analysen vor, die aufgrund von

geringen (< 70 % der Studienteilnehmer) und in den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten als nicht valide eingeschätzt werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass bei den fehlenden Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.

Für die vorliegende Bewertung liegen für Auswertungen zur mittleren Änderung verwertbare mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Zyklus 2 vor (77,9 % im Interventionsarm und 76,3 % im Kontrollarm), wobei ausschließlich für Zyklus 1 Analysen für die Subskalen vorhanden sind. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz im Gesamtscore zu Zyklus 2 sowie zu Zyklus 1 in den Domänen „Emotion“, „Funktion“ und „Symptome“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Skindex-29

Ausführen zu dem Fragebogen und den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen sind in dem Abschnitt zur Endpunktkategorie Morbidität des Endpunktes „kutane Symptomatik - Symptomdomäne des Skindex-29“ zu entnehmen.

Für die vorliegende Bewertung liegen für Auswertungen zur mittleren Änderung verwertbare mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Zyklus 1 vor (83,9 % im Interventionsarm und 89,3 % im Kontrollarm).

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz im Gesamtscore sowie in der Einzeldomäne „Funktion“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzeldomäne „Emotion“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

FACT-G

Der tumorerkrankungsspezifische Fragebogen FACT-G besteht aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-G Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn bis Monat sechs basierend auf MMRM-Analysen sowie Responderanalysen vor, die aufgrund von geringen (< 70 % der Studienteilnehmer) und in den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten als nicht valide eingeschätzt werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass bei den fehlenden Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.

Für die vorliegende Bewertung liegen für Auswertungen zur mittleren Änderung verwertbare mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Zyklus 1 vor (88,2 % im Interventionsarm und 92,5 % im Kontrollarm).

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Unterschiede (standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g) zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt lässt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkte SUE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bezüglich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat. Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat bezüglich Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), darunter Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE ≥ 3); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, CTCAE ≥ 3), darunter Fatigue (PT, CTCAE ≥ 3).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat. Im Interventionsarm trat im Median nach 53,5 Monaten ein UE auf, dass zum Therapieabbruch führte. Im Kontroll-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE werden in der vorliegenden Bewertung als hinreichend valide erachtet und für die Bewertung herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat relevante Vorteile bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UEs.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie MAVORIC, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde. Vorinostat ist in Deutschland nicht zugelassen, wird laut Stellungnahmen jedoch in Deutschland in Einzelfällen eingesetzt. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren kommen in der klinischen Praxis vor dem Hintergrund eines heterogenen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet mehrere Therapieoptionen, auch zugelassene Arzneimittel zum Einsatz. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der in der Studie eingesetzte Komparator Vorinostat den Versorgungsstandard in Deutschland nicht abbildet.

In der Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Bestimmung des Zusatznutzens von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat ableiten.

Weiterhin liegen für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Für die krankheitsspezifischen Fragebogen ItchyQoL und Skindex-29 sowie für den tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G liegen keine relevanten Unterschiede (standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g) zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter, aber im Ausmaß nicht mehr als geringer, Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Studie für die Versorgungsrealität in Deutschland ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten in der Interpretation der Studienergebnisse, deren Ausmaß als derart bedeutsam eingeschätzt werden, dass diese, trotz der relevanten Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen, insgesamt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erlauben.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat bei der Behandlung erwachsener Patienten mit MF oder SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MAVORIC. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Weiterhin sind diese aufgrund der geringen Rücklaufquoten und des damit bedingten kurzen Beobachtungszeitraums in ihrer Aussagekraft limitiert. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Herabstufung der Aussagekraft der Nachweise für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Poteligeo mit dem Wirkstoff Mogamulizumab. Poteligeo wurde als Orphan Drug zugelassen. Mogamulizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie MAVORIC vor, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde.

Vorinostat ist in Deutschland nicht zugelassen, wird laut Stellungnahmen jedoch in Deutschland in Einzelfällen eingesetzt. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren kommen in der klinischen Praxis vor dem Hintergrund eines heterogenen Patientenkollektivs im vorliegenden Anwendungsgebiet mehrere Therapieoptionen, auch zugelassene Arzneimittel zum Einsatz. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der in der Studie eingesetzte Komparator Vorinostat den Versorgungsstandard in Deutschland nicht abbildet.

Für das Gesamtüberleben wie auch für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität können in der Gesamtbetrachtung jeweils weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter, aber im Ausmaß nicht mehr als geringer, Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Studie für die Versorgungsrealität in Deutschland ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten in der Interpretation der Studienergebnisse, deren Ausmaß als derart bedeutsam eingeschätzt werden, dass diese, trotz der relevanten Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen, insgesamt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erlauben.

Weiterhin verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns sowie des kurzen Beobachtungszeitraums infolge geringer Rücklaufquoten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei der vorgelegten Spanne zur Anzahl der Patienten tendenziell um eine Überschätzung handelt. Dies resultiert hauptsächlich daraus, dass im Rahmen der Herleitung für alle prävalenten Fälle mit MF und SS nicht auf die Patienten eingegrenzt wird, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und ist tendenziell überschätzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Poteligeo (Wirkstoff: Mogamulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mogamulizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mogamulizumab	Zyklisch (je 28 Tage) 1. Zyklus: Tag 1, 8, 15 und 22; 2.-13. Zyklus: Tag 1 und 15	13	2 - 4	28

Verbrauch:

Der Wirkstoff Mogamulizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mogamulizumab	1 mg / kg = 77 mg	77 mg	4 x 20 mg	28	112 x 20 mg

Kosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mogamulizumab 20 mg	5 ml KII	1890,78 €	1,77 €	110,19 €	1778,82 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat z. Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“ wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 11. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mogamulizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Oktober 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. November 2020 17. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken