



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Mogamulizumab

Vom 3. Dezember 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	37
1. Bewertungsgrundlagen.....	37
2. Bewertungsentscheidung	37
2.1 Nutzenbewertung	37
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	37
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	37
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
2.1.4 Therapiekosten.....	37
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1 Stellungnahme Kyowa Kirin GmbH.....	44
5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	79
5.3 Stellungnahme Takeda GmbH	88

5.4	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	93
5.5	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	98
5.6	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance	113
D.	Anlagen	144
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	144

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Progressionsfreie 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 ausreichen 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 Unterscheide 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 statistisch signifikanten Unterschiede 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 statistisch signifikanten Unterschiede 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-Steuer (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 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.

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

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

5. Beschluss



**Beschluss 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BAnz AT 14.01.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mogamulizumab wie folgt ergänzt:**

Mogamulizumab

Beschluss vom: 3. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 3. Dezember 2020
BAnz AT 27.01.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Mogamulizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mogamulizumab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie MAVORIC: Mogamulizumab vs. Vorinostat

Studiendesign: offen, randomisiert, Phase III

Datenschnitte: Datenschnitt vom 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse), Datenschnitt vom 02.03.2019 (Studienende)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. September 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben^b					
	186	57,17 [43,27; n. e.] 64 (34,4)	186	58,37 [45,67; n. e.] 67 (36,0)	1,10 [0,78; 1,55] 0,580

Morbidität^c

Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
Bewertung des unabhängigen Reviews	186	6,70 [5,63; 9,37] 110 (59,1)	186	3,83 [3,00; 4,70] 122 (65,6)	0,64 [0,49; 0,84] <0,001 AD: 2,9 Monate
Vollständiges Ansprechen der Haut (mSWAT)					
Bewertung des unabhängigen Reviews	186	n. e. 8 (4,3)	186	n. e. 2 (1,1)	2,38 [0,49; 11,52] 0,267
Ansprechen der Haut (mSWAT)					
Bewertung des unabhängigen Reviews	186	7,60 [5,10; 9,40] 73 (39,2)	186	22,43 [22,43; n. e.] 27 (14,5)	2,33 [1,49; 3,64]; <0,001 AD: 14,8 Monate
Sensitivitätsanalysen mittels BSA					
	186	8,20 [6,60; 18,00] 64 (34,4)	186	n. e. 23 (12,4)	0,51 [0,31; 0,82]; 0,010 AD: n. b.
Vollständiges Ansprechen	186	1 (0,5)	186	1 (0,5)	-
Partielles Ansprechen	186	63 (33,9)	186	22 (11,8)	-

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	MW (SD)	N ^e	MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Pruritus-NRS^f					
Baseline	180	6,2 (2,87)	180	6,3 (2,72)	-
Zyklus 1	180	5,2 (2,74)	166	5,0 (2,82)	0,3 [-0,28; 0,81] 0,337

Endpunkt	Mogamulizumab			Vorinostat			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline zu Zyklus 1 MW [95 %-KI]	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline zu Zyklus 1 MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Skindex-29 – Symptomdomäne^g							
	156	51,3 (22,98)	-11,4 [-15,08; -7,80]	166	50,8 (21,12)	-10,3 [-13,95; -6,74]	-1,1 [-4,61; 2,41] 0,539
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^h)							
	167	64,8 (21,56)	2,8 [-0,88; 6,49]	169	60,9 (21,22)	-0,7 [-4,35; 3,01]	3,5 [-0,37; 7,31] 0,076

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^h) – Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung					
keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Änderung von Baseline MW (SD)	N ^e	Änderung von Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
ItchyQoLⁱ					
Gesamtscore – Zyklus 1	159	-0,4 (0,07)	165	-0,4 (0,07)	0,0 [-0,12; 0,15] 0,830
Gesamtscore – Zyklus 2	145	-0,5 (0,07)	142	-0,4 (0,07)	-0,2 [-0,31; 0,01] 0,059
ItchyQoL Domänen:					
Emotion – Zyklus 1	162	-0,4 (0,09)	169	-0,3 (0,09)	-0,1 [-0,24; 0,11] 0,446
Funktion – Zyklus 1	166	-0,3 (0,09)	166	-0,4 (0,09)	0,1 [-0,07; 0,28] 0,248
Symptome – Zyklus 1	168	-0,3 (0,08)	167	-0,4 (0,08)	0,1 [-0,08; 0,25] 0,298

Endpunkt	Mogamulizumab			Vorinostat			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline bis Zyklus 1 MW [95 %-KI]	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline bis Zyklus 1 MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Skindex-29ⁱ							
Gesamtscore	156	44,9 (23,12)	-9,2 [-12,44; -6,02]	166	43,8 (21,14)	-6,7 [-9,88; -3,51]	-2,5 [-5,65; 0,58] 0,110

(Fortsetzung)

Skindex-29 Domänen:							
Emotion	156	43,9 (26,31)	-9,7 [-13,41; -5,98]	165	42,7 (25,52)	-6,0 [-9,64; -2,29]	-3,7 [-7,39; -0,08] 0,046 Hedges'g [95 %-KI]: -0,270 [0,49; -0,05]
Funktion	156	39,6 (26,24)	-6,8 [-10,40; -3,11]	165	38,1 (24,16)	-4,3 [-7,94; -0,71]	-2,4 [-6,04; 1,18] 0,186

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	MW (SD)	N ^e	MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
FACT-G - Gesamtscore^j					
Baseline	177	70,9 (16,87)	184	73,9 (16,94)	-
Zyklus 1	156	74,1 (16,99)	172	72,8 (16,12)	3,6 [1,44; 5,81] 0,001 Hedges' g [95 %-KI]: 0,386 [0,17; 0,60]
FACT-G Subskalen (ergänzend dargestellt):					
körperliches Wohlbefinden:					
Baseline	180	19,7 (5,97)	185	20,3 (5,56)	-
Zyklus 1	166	20,7 (5,76)	173	18,9 (5,77)	2,1 [1,11; 3,07] < 0,001 Hedges' g [95 %-KI]: 0,464 [0,25; 0,68]
soziales / familiäres Wohlbefinden:					
Baseline	181	21,0 (5,81)	185	21,8 (5,66)	-
Zyklus 1	167	21,3 (5,39)	173	21,6 (5,38)	0,3 [-0,56; 1,26] 0,455

(Fortsetzung)

seelisches Wohlbefinden:					
Baseline	180	15,5 (4,91)	185	15,8 (4,91)	-
Zyklus 1	165	16,5 (4,66)	174	16,1 (5,03)	0,6 [-0,20; 1,36] 0,142
Funktionsfähigkeit:					
Baseline	179	14,7 (6,54)	185	15,8 (6,34)	-
Zyklus 1	165	15,7 (6,76)	173	15,9 (5,94)	0,5 [-0,60; 1,51] 0,397

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung					
keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen^b

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	184	0,08 [0,03; 0,27] 180 (97,8)	186	0,13 [0,10; 0,17] 185 (99,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	184	20,63 [11,70; 37,07] 76 (41,3)	186	n. e. 48 (25,8)	1,03 [0,71; 1,50] 0,952

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	184	16,80 [8,87; 20,63] 86 (46,7)	186	5,67 [3,53; n. e.] 88 (47,3)	0,63 [0,46; 0,86] 0,003 AD: 11,13 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	184	53,50 [28,03; 61,10] 40 (21,7)	186	n. e. 44 (23,7)	0,49 [0,31; 0,77] 0,002 AD: n. b.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % und SUE mit Inzidenz ≥ 10 % mit jeweils statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 3 (1,6)	186	k. A. 19 (10,2)	0,10 [0,03; 0,36] < 0,001 AD: n. b.
Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 0 (0)	186	k. A. 13 (7)	0,00 [0,00; n. b.] < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 4 (2,2)	186	k. A. 17 (9,1)	0,17 [0,06; 0,51] < 0,001 AD: n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 8 (4,3)	186	k. A. 17 (9,1)	0,36 [0,15; 0,84] 0,013 AD: n. b.
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 3 (1,6)	186	k. A. 11 (5,9)	0,21 [0,06; 0,76] 0,013 AD: n. b.
<p>a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b Datenschnitt vom 02.03.2019</p> <p>c Datenschnitt vom 31.12.2016</p> <p>d Daten aus dem Dossier Mogamulizumab Modul 4A vom 10. Juni 2020</p> <p>e Personen in der Auswertung</p> <p>f Die NRS-Skala für die Pruritus-Bewertung verwendet eine nummerierte Skala von 0 bis 10, um den Juckreiz für Pruritus zu messen, wobei 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz und 0 keinen Juckreiz anzeigt.</p> <p>g Höhere Scores gehen mit einer stärkeren Hautsymptomatik einher.</p> <p>h Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)</p> <p>i Ein höherer Scorewert im Gesamtscore spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.</p> <p>j Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.</p>					

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSA = Body Surface Area; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; mSWAT = Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NRS = numerische Rating-Skala; PFS = Progressionsfreies Überleben; QoL = Quality of Life; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 310 – 460 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Mogamulizumab	199.227,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV – Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Mogamulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. Zyklus: 4; 2. – 13. Zyklus: 2	28	1.988 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mogamulizumab (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom)**

Vom 3. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 15. Oktober 2020 (BANz AT 14.01.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mogamulizumab wie folgt ergänzt:

Mogamulizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Mogamulizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Fünftes Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Fünftes Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mogamulizumab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Studie MAVORIC: Mogamulizumab vs. Vorinostat

Studiendesign: offen, randomisiert, Phase III

Datenschnitte: Datenschnitt vom 31. Dezember 2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse), Datenschnitt vom 2. März 2019 (Studienende)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. September 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs gegenüber einem nicht zugelassenen Komparator mit eingeschränkter Versorgungsrelevanz.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Mortalität

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben ^b	186	57,17 [43,27; n. e.] 64 (34,4)	186	58,37 [45,67; n. e.] 67 (36,0)	1,10 [0,78; 1,55] 0,580

Morbidität^c

Progressionsfreies Überleben (PFS)^d

Bewertung des unabhängigen Reviews	186	6,70 [5,63; 9,37] 110 (59,1)	186	3,83 [3,00; 4,70] 122 (65,6)	0,64 [0,49; 0,84] < 0,001 AD: 2,9 Monate
------------------------------------	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	---

Vollständiges Ansprechen der Haut (mSWAT)

Bewertung des unabhängigen Reviews	186	n. e. 8 (4,3)	186	n. e. 2 (1,1)	2,38 [0,49; 11,52] 0,267
------------------------------------	-----	------------------	-----	------------------	--------------------------------

Ansprechen der Haut (mSWAT)

Bewertung des unabhängigen Reviews	186	7,60 [5,10; 9,40] 73 (39,2)	186	22,43 [22,43; n. e.] 27 (14,5)	2,33 [1,49; 3,64] < 0,001 AD: 14,8 Monate
------------------------------------	-----	-----------------------------------	-----	--------------------------------------	--

Sensitivitätsanalysen mittels BSA

	186	8,20 [6,60; 18,00] 64 (34,4)	186	n. e. 23 (12,4)	0,51 [0,31; 0,82] 0,010 AD: n. b.
Vollständiges Ansprechen	186	1 (0,5)	186	1 (0,5)	–
Partielles Ansprechen	186	63 (33,9)	186	22 (11,8)	–



Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	MW (SD)	N ^e	MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Pruritus-NRS^f					
Baseline	180	6,2 (2,87)	180	6,3 (2,72)	–
Zyklus 1	180	5,2 (2,74)	166	5,0 (2,82)	0,3 [–0,28; 0,81] 0,337

Endpunkt	Mogamulizumab			Vorinostat			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline zu Zyklus 1 MW [95 %-KI]	N ^e	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline zu Zyklus 1 MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Skinindex-29 – Symptomdomäne^g							
	156	51,3 (22,98)	–11,4 [–15,08; –7,80]	166	50,8 (21,12)	–10,3 [–13,95; –6,74]	–1,1 [–4,61; 2,41] 0,539

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^h)							
	167	64,8 (21,56)	2,8 [–0,88; 6,49]	169	60,9 (21,22)	–0,7 [–4,35; 3,01]	3,5 [–0,37; 7,31] 0,076

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^h) – Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung

keine verwertbaren Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Änderung von Baseline MW (SD)	N ^e	Änderung von Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
ItchyQoLⁱ					
Gesamtscore – Zyklus 1	159	–0,4 (0,07)	165	–0,4 (0,07)	0,0 [–0,12; 0,15] 0,830
Gesamtscore – Zyklus 2	145	–0,5 (0,07)	142	–0,4 (0,07)	–0,2 [–0,31; 0,01] 0,059

ItchyQoL Domänen:

Emotion – Zyklus 1	162	–0,4 (0,09)	169	–0,3 (0,09)	–0,1 [–0,24; 0,11] 0,446
--------------------	-----	-------------	-----	-------------	-----------------------------



Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N°	Änderung von Baseline MW (SD)	N°	Änderung von Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Funktion – Zyklus 1	166	-0,3 (0,09)	166	-0,4 (0,09)	0,1 [-0,07; 0,28] 0,248
Symptome – Zyklus 1	168	-0,3 (0,08)	167	-0,4 (0,08)	0,1 [-0,08; 0,25] 0,298

Endpunkt	Mogamulizumab			Vorinostat			Intervention vs. Kontrolle
	N°	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline bis Zyklus 1 MW [95 %-KI]	N°	Wert zu Zyklus 1 MW (SD)	Änderung von Baseline bis Zyklus 1 MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert

Skindex-29ⁱ

Gesamtscore	156	44,9 (23,12)	-9,2 [-12,44; -6,02]	166	43,8 (21,14)	-6,7 [-9,88; -3,51]	-2,5 [-5,65; 0,58] 0,110
-------------	-----	--------------	----------------------	-----	--------------	---------------------	-----------------------------

Skindex-29 Domänen:

Emotion	156	43,9 (26,31)	-9,7 [-13,41; -5,98]	165	42,7 (25,52)	-6,0 [-9,64; -2,29]	-3,7 [-7,39; -0,08] 0,046 Hedges' g [95 %-KI]: -0,270 [0,49; -0,05]
Funktion	156	39,6 (26,24)	-6,8 [-10,40; -3,11]	165	38,1 (24,16)	-4,3 [-7,94; -0,71]	-2,4 [-6,04; 1,18] 0,186

Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N°	MW (SD)	N°	MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert

FACT-G – Gesamtscore^j

Baseline	177	70,9 (16,87)	184	73,9 (16,94)	-
Zyklus 1	156	74,1 (16,99)	172	72,8 (16,12)	3,6 [1,44; 5,81] 0,001 Hedges' g [95 %-KI]: 0,386 [0,17; 0,60]

FACT-G Subskalen (ergänzend dargestellt):

körperliches Wohlbefinden:

Baseline	180	19,7 (5,97)	185	20,3 (5,56)	-
Zyklus 1	166	20,7 (5,76)	173	18,9 (5,77)	2,1 [1,11; 3,07] < 0,001 Hedges' g [95 %-KI]: 0,464 [0,25; 0,68]



Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N°	MW (SD)	N°	MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
soziales/familiäres Wohlbefinden:					
Baseline	181	21,0 (5,81)	185	21,8 (5,66)	–
Zyklus 1	167	21,3 (5,39)	173	21,6 (5,38)	0,3 [–0,56; 1,26] 0,455
seelisches Wohlbefinden:					
Baseline	180	15,5 (4,91)	185	15,8 (4,91)	–
Zyklus 1	165	16,5 (4,66)	174	16,1 (5,03)	0,6 [–0,20; 1,36] 0,142
Funktionsfähigkeit:					
Baseline	179	14,7 (6,54)	185	15,8 (6,34)	–
Zyklus 1	165	15,7 (6,76)	173	15,9 (5,94)	0,5 [–0,60; 1,51] 0,397
Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen^b					
Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	184	0,08 [0,03; 0,27] 180 (97,8)	186	0,13 [0,10; 0,17] 185 (99,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	184	20,63 [11,70; 37,07] 76 (41,3)	186	n. e. 48 (25,8)	1,03 [0,71; 1,50] 0,952
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	184	16,80 [8,87; 20,63] 86 (46,7)	186	5,67 [3,53; n. e.] 88 (47,3)	0,63 [0,46; 0,86] 0,003 AD: 11,13 Monate



Endpunkt	Mogamulizumab		Vorinostat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	184	53,50 [28,03; 61,10] 40 (21,7)	186	n. e. 44 (23,7)	0,49 [0,31; 0,77] 0,002 AD: n. b.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % und SUE mit Inzidenz ≥ 10 % mit jeweils statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 3 (1,6)	186	k. A. 19 (10,2)	0,10 [0,03; 0,36] < 0,001 AD: n. b.
Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 0 (0)	186	k. A. 13 (7)	0,00 [0,00; n. b.] < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 4 (2,2)	186	k. A. 17 (9,1)	0,17 [0,06; 0,51] < 0,001 AD: n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 8 (4,3)	186	k. A. 17 (9,1)	0,36 [0,15; 0,84] 0,013 AD: n. b.
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	184	k. A. 3 (1,6)	186	k. A. 11 (5,9)	0,21 [0,06; 0,76] 0,013 AD: n. b.

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Datenschnitt vom 2. März 2019
- c Datenschnitt vom 31. Dezember 2016
- d Daten aus dem Dossier Mogamulizumab Modul 4A vom 10. Juni 2020
- e Personen in der Auswertung
- f Die NRS-Skala für die Pruritus-Bewertung verwendet eine nummerierte Skala von 0 bis 10, um den Juckreiz für Pruritus zu messen, wobei 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz und 0 keinen Juckreiz anzeigt.
- g Höhere Scores gehen mit einer stärkeren Hautsymptomatik einher.
- h Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)
- i Ein höherer Scorewert im Gesamtscore spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.
- j Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSA = Body Surface Area; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; mSWAT = Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NRS = numerische Rating-Skala; PFS = Progressionsfreies Überleben; QoL = Quality of Life; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



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

ca. 310 bis 460 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Mogamulizumab	199 227,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Mogamulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. Zyklus: 4; 2. – 13. Zyklus: 2	28	1 988 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Mogamulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) mit mind. einer vorherige systemische Therapie ist 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Juni 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Mogamulizumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mogamulizumab (Mycosis Fungoides; Sézary Syndrom) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mogamulizumab (Mycosis Fungoides; Sézary Syndrom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mogamulizumab
- **Handelsname:** POTELIGEO®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mycosis Fungoides; Sézary Syndrom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kyowa Kirin GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-06-15-D-544)

Modul 1

(PDF 371,81 kB)

Modul 2

(PDF 577,02 kB)

Modul 3

(PDF 715,08 kB)

Modul 4

(PDF 4,24 MB)

Modul 4 – Anhang

(PDF 13,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/558/>

15.09.2020 - Seite 1 von 3

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.10.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.10.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mogamulizumab - 2020-06-15-D-544*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.10.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.10.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mogamulizumab (Mycosis Fungoides; Sézary Syndrom) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.10.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Mogamulizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Kyowa Kirin GmbH	06.10.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2020
Takeda GmbH	06.10.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	06.10.2020
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	06.10.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance	06.10.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Kyowa Kirin GmbH						
Döß, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jadasz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zech, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kuklan, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Petschulies, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Granold, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)						
Weichenthal Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Assaf, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance						
Wörmann Hr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herling, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Kyowa Kirin GmbH

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab (POTELIGEO®)
Stellungnahme von	Kyowa Kirin GmbH Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Mogamulizumab (POTELIGEO®) ist ein defucosylierter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der am 22.11.2018 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der Mycosis fungoides (MF) und des Sézary-Syndroms (SS) zugelassen wurde. Bei MF und SS handelt es sich um kutane T-Zell-Lymphome (<i>cutaneous t-cell lymphoma</i>; CTCL), die sich insbesondere in der Haut und im Blut, aber auch in den Lymphknoten und inneren Organen manifestieren. Die MF ist zwar die häufigste Form der CTCL, sie ist mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 1 Fall je 200.000 Einwohnern aber dennoch eine seltene Erkrankung [1, 2]. Vom Sézary-Syndrom, das hinsichtlich der Pathogenese mit der MF eng verwandt ist, sind erheblich weniger Patienten betroffen: Daten des Robert Koch Instituts legen nahe, dass die jährliche Inzidenz dieser schweren Form des CTCL in Deutschland bei unter 1 Fall je 5.000.000 Einwohnern liegt [1, 2].</p> <p>Mogamulizumab (POTELIGEO®) weist gemäß <i>Orphan Maintenance Assessment Report</i> der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) zudem einen klinisch relevanten Vorteil für Patienten mit MF oder SS auf, bei denen vorherige Therapieversuche gescheitert sind. Das <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) begründet diesen Vorteil unter anderem damit, dass ein Ansprechen auf die Behandlung in mehreren von der Krankheit betroffenen Kompartimenten nachgewiesen wurde. Dies verdeutlicht, dass die Betrachtung des Ansprechens in allen betroffenen Kompartimenten eine erhebliche Bedeutung bei der klinischen Bewertung des zusätzlichen Nutzens von Mogamulizumab hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die folgende Kommentierung zu den allgemeinen und spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem vom COMP festgestellten klinisch relevanten Vorteil von Mogamulizumab hat die Europäische Kommission Mogamulizumab (POTELIGEO®) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (<i>Orphan Drug</i>) eingestuft. Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen von Mogamulizumab daher als belegt. Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich. In der Nutzenbewertung von Mogamulizumab wird lediglich das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bewertet.</p> <p>Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab hat die Kyowa Kirin GmbH (im Folgenden Kyowa Kirin) die zulassungsbegründende, randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>; RCT) MAVORIC vorgelegt. MAVORIC wurde als internationale, multizentrische, offene RCT mit Beteiligung von europäischen, US-amerikanischen, japanischen und australischen Studienzentren durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (<i>progression-free survival</i>; PFS), das zwischen Mogamulizumab in der zugelassenen Dosierung und dem aktiven Komparator Vorinostat verglichen wurde. Die Studie schloss 372 Patienten mit MF oder SS ein und ist damit weltweit die bisher größte RCT in diesem Anwendungsgebiet. MAVORIC liefert damit hochwertige Evidenz hinsichtlich der Behandlung von MF und SS, die sonst kaum verfügbar ist. Diesen Mangel an Evidenz hat auch der G-BA im Verfahren zur Off-Label-Anwendung von liposomalem Doxorubicin für die Behandlung des CTCL erkannt [3]:</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Es wird dringend empfohlen Patienten mit T-Zell-Lymphomen in klinischen Studien zu behandeln. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind wichtige versorgungsrelevante Fragen zur optimalen Therapiestrategie noch unbeantwortet.“</p> <p>Auch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, die für eines der deutschen Studienzentren verantwortlich war, kam bezüglich der Durchführung von MAVORIC zu dem Schluss, dass aufgrund der mangelnden Evidenz ein „zwingendes Bedürfnis“ für die Durchführung der Studie bestehe:</p> <p>„Nach Auffassung der Ethik-Kommission besteht für das Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis, weil die bisherigen Forschungsergebnisse und die medizinischen Erkenntnisse nicht ausreichen.“</p> <p>Kyowa Kirin hat die Evidenz aus der Studie MAVORIC sowie weitere nutzenbewertungsrelevante Angaben dem G-BA am 10.06.2020 im Dossier zur Nutzenbewertung von Mogamulizumab übermittelt. Der G-BA eröffnete daraufhin am 15.06.2020 das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Am 16.09.2020 veröffentlichte der G-BA seine Bewertung der Evidenz für das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mogamulizumab (Nutzenbewertung) sowie die Bewertung der im Dossier gemachten Angaben zu den Patientenzahlen und Therapiekosten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mit dem vorliegenden Dokument nimmt Kyowa Kirin zu den folgenden allgemeinen Aspekten der G-BA-Nutzenbewertung Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erhebung des Ansprechens im Kompartiment Haut mittels mSWAT	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunkts PFS • Beschreibung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen des Hautansprechens und des PFS • Patientenrelevanz des Ansprechens im Kompartiment Blut • Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte <p>Kyowa Kirin nimmt außerdem zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. 67 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung • S. 64 Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität 	
<p>Erhebung des Ansprechens im Kompartiment Haut mittels mSWAT</p> <p>Zur Einschätzung der Entwicklung der Hautsymptomatik der eingeschlossenen MF- und SS-Patienten kam in der Studie MAVORIC das <i>modified severity weighted assessment tool</i> (mSWAT) zum Einsatz. Auf Grundlage der mit diesem Instrument erfassten Schwere der Hautsymptomatik erfolgte die Bewertung der Krankheitsentwicklung im Kompartiment Haut. Auf dieser Bewertung basierten die folgenden, im Nutzendossier dargestellten Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS), operationalisiert als Zeit bis zur Progression (<i>progressive disease</i>; PD) oder bis zum Tod jeglicher Ursache • Objektive Ansprechrates (<i>objective response rate</i>; ORR), operationalisiert als Zeit bis zu jeglichem Ansprechen (<i>complete response</i>; CR oder <i>partial response</i>; PR) • Ansprechrates im Kompartiment Haut, operationalisiert als Zeit bis zu jeglichem Ansprechen (CR + PR) im Kompartiment Haut 	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen im Kompartiment Haut, operationalisiert als Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (CR) im Kompartiment Haut <p>Keine dieser Auswertungen werden vom G-BA in der Nutzenbewertung für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der G-BA bezeichnet das Ansprechen im Kompartiment Haut zwar als patientenrelevant. Dennoch bezieht er die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zum Hautansprechen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran, da die Validität und Reliabilität des mSWAT bisher nicht ausreichend nachgewiesen sei (Nutzenbewertung G-BA, S. 19):</p> <p>„Das Ansprechen des Kompartimentes Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt, wird jedoch aufgrund mangelnder Validierung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung des Ansprechens im Kompartiment Haut begründet der G-BA mit Mängeln hinsichtlich der Validierung des mSWAT. Diese Mängel sieht der G-BA insbesondere hinsichtlich der Gewichtung der unterschiedlichen Symptomausprägungen sowie des Nachweises einer ausreichenden Interrater-Reliabilität (Nutzenbewertung G-BA, S. 21):</p> <p>„Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offenbleiben. Anhand der vorliegenden Informationen wird der mSWAT als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Erkrankungslast eingeschätzt.“</p>	<p>vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie bereits im Dossier dargelegt, stimmt Kyowa Kirin dem G-BA darin zu, dass das Ansprechen im Kompartiment Haut bei MF und SS ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Die Einschätzung der Hautsymptomatik ist bei Patienten mit MF und SS von entscheidender Bedeutung, da das Hautansprechen einen vom allgemeinen Ansprechen unabhängigen prognostischen Wert aufweist [4]. Als geeignete Instrumente zur Einschätzung der Hautsymptomatik nennen die Fachgesellschaften EORTC, ISCL und USCLC das <i>severity weighted assessment tool</i> (SWAT) sowie dessen modifizierte Variante, das mSWAT [4]. Im Vergleich zum SWAT sieht das mSWAT ein vereinfachtes Vorgehen zur Berechnung der erkrankten Körperoberfläche sowie eine geringfügig abweichende Gewichtung von Tumoren der Haut im Vergleich zu den anderen potenziell auftretenden Hauterscheinungen vor (Gewichtungsfaktoren SWAT: Macula 1, Plaque 2, Tumor 3; Gewichtungsfaktoren mSWAT: Macula 1, Plaque 2, Tumor 4) [4, 5]. Auch die insbesondere bei SS auftretende Erythrodermie lässt sich durch den SWAT/mSWAT-Wert abbilden, indem die Gewichtungsfaktoren für die unterschiedlichen Hauterscheinungen auf entsprechende Ausprägungen der Erythrodermie übertragen werden [4, 5].</p> <p>Zur Validierung des SWAT liegt eine Studie aus dem Jahr 2002 vor, in der die Korrelation der mit Hilfe des SWAT ermittelten Werte mit den klinischen Outcome-Parametern Anteil der erkrankten Körperoberfläche (<i>percentage of body surface area; %BSA</i>), globale Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Prüfarzt (<i>physician global assessment; PGA</i>) und Zeit bis zur kompletten Remission unter Psoralen-UVA-Therapie (PUVA) bestimmt wurde [5]. Es ergaben sich für alle Vergleiche signifikante Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,95$ zwischen SWAT und %BSA ($p < 0,001$), $r = 0,60$ zwischen SWAT und</p>	<p>als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Vollständiges Ansprechen der Haut</i></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PGA ($p < 0,001$) und $r = 0,80$ zwischen SWAT und der Zeit bis zur kompletten Remission unter PUVA ($p < 0,001$).</p> <p>In Unterstützung der Empfehlung der internationalen Fachgesellschaften EORTC, ISCL und USCLC haben im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin deutsche Fachgesellschaften den Einsatz des mSWAT im Rahmen einer klinischen Studie im Anwendungsgebiet CD30+ kutane T-Zell-Lymphome als angemessen beschrieben. Die in jenem Verfahren bewertete Studie ALCANZA schloss 97 MF-Patienten ein, was einem Anteil von ca. 75 % an der gesamten Studienpopulation entsprach [6]. Die gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) nennt den mSWAT ein standardisiertes und empfohlenes Verfahren, das seit seiner Entstehung in allen klinischen Studien angewendet werde [7]. Diese Einschätzung wiederholte der Stellvertreter der ADO, Herr PD Dr. Assaf, in der mündlichen Anhörung auf Nachfrage durch den G-BA [8].</p> <p>Sowohl das SWAT als auch das mSWAT wurden zudem bereits in mehreren Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der Indikation CTCL als valide Instrumente zur Bestimmung der Schwere der Hauterscheinungen der Krankheit anerkannt. Neben den Zulassungsverfahren von Mogamulizumab (POTELIGEO®) selbst bei der EMA und der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) trifft dies auch auf die Zulassungsverfahren von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) bei der EMA und der FDA sowie die Zulassungsverfahren von Denileukin Diftitox (ONTAK®) und Vorinostat (Zolinza®) bei der FDA zu [9-14].</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Validierungsstudien, den Empfehlungen der Fachgesellschaften und den Bewertungen der Zulassungsbehörden ist die Einschätzung der Hauterscheinungen bei MF und SS anhand des mSWAT aus Sicht von Kyowa Kirin als valide Erhebungsmethode zu</p>	<p>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 eingestuften vollständigen Ansprechens der Haut als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Ansprechen der Haut</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>werten. Für die frühe Nutzenbewertung von Mogamulizumab zur Behandlung von MF und SS sind die mittels des mSWAT erhobenen Studienergebnisse daher grundsätzlich für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Um die Validität der mittels mSWAT erhobenen Daten weiter zu belegen, werden im Folgenden zusätzlich Sensitivitätsanalysen des Hautansprechens in der Studie MAVORIC dargestellt. Für diese Sensitivitätsanalysen wird die Krankheitsentwicklung in der Haut basierend auf dem Anteil der von der Krankheit betroffenen Körperoberfläche bestimmt (%BSA). Bei der Bestimmung des %BSA wird keine Gewichtung der Hauterscheinungen entsprechend ihrer Schwere vorgenommen. Daher kann durch die Verwendung dieses Instruments anstelle des mSWAT geprüft werden, ob die in der Studie MAVORIC beobachteten Ergebnisse hinsichtlich des Hautansprechens von den beim mSWAT angewendeten Gewichtungsfaktoren maßgeblich beeinflusst werden. Die Krankheitsentwicklung im Kompartiment Haut (CR, PR, <i>stable disease</i> (SD), PD) wird anhand von Kriterien bestimmt, die zu den im Studienprotokoll prädefinierten Kriterien für die Auswertung auf Grundlage des mSWAT analog sind.</p> <p>Ergebnisse zur Ansprechrate im Kompartiment Haut aus der Sensitivitätsanalyse der Studie MAVORIC</p> <p>Tabelle 1: Operationalisierung von Ansprechrate im Kompartiment Haut (Sensitivitätsanalyse)</p> <table border="1" data-bbox="181 1206 1099 1383"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAVORIC</td> <td>Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) im Kompartiment Haut Die Befundung erfolgte auf Grundlage des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (%BSA). Die Bestimmung des %BSA erfolgte alle 4 Wochen (erstmalig 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) durch den</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Operationalisierung	MAVORIC	Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) im Kompartiment Haut Die Befundung erfolgte auf Grundlage des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (%BSA). Die Bestimmung des %BSA erfolgte alle 4 Wochen (erstmalig 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) durch den	<p>dieser Indikation grundsätzlich als eine relevante Veränderung der Hautsymptomatik betrachtet und als patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Einschätzung der kutanen Krankheitslast Auswertungen gemäß mSWAT vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der mit der Erkrankung einhergehenden</p>
Studie	Operationalisierung				
MAVORIC	Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) im Kompartiment Haut Die Befundung erfolgte auf Grundlage des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (%BSA). Die Bestimmung des %BSA erfolgte alle 4 Wochen (erstmalig 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) durch den				

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Prüfarzt. Für die im Folgenden dargestellte Sensitivitätsanalyse wird das Ansprechen der Haut auf Grundlage der Bestimmung des %BSA durch den Prüfarzt anhand der dokumentierten Daten für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten bestimmt. Die Kriterien für die Definition des Ansprechens sind dabei analog zu denen, die im Studienprotokoll für das Hautansprechen auf Grundlage des mSWAT prädefiniert waren. Demnach wird das Ansprechen für die Sensitivitätsanalyse wie folgt operationalisiert:</p> <table border="1" data-bbox="349 647 1081 971"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>100 % Verringerung des %BSA</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nicht anderweitig spezifiziert</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Statistisches Modell: Die Auswertung des Hautansprechens war nicht prospektiv geplant. Für die vorliegende Stellungnahme wird eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zu CR oder PR im Kompartiment Haut) mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse des Hautansprechens bestätigt das Ergebnis der im Dossier dargestellten Primäranalyse. Demnach war der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie MAVORIC mindestens partiell auf die Studienmedikation ansprachen, unter Vorinostat statistisch signifikant geringer als unter Mogamulizumab (Tabelle 2). Gemäß der Erhebung des</p>	Ansprechen	Definition	CR	100 % Verringerung des %BSA	PR	50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)	SD	Nicht anderweitig spezifiziert	PD	(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)	<p>Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT gemessene Veränderung der Haut in der vorliegenden Bewertung dennoch dargestellt.</p>
Ansprechen	Definition										
CR	100 % Verringerung des %BSA										
PR	50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)										
SD	Nicht anderweitig spezifiziert										
PD	(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)										

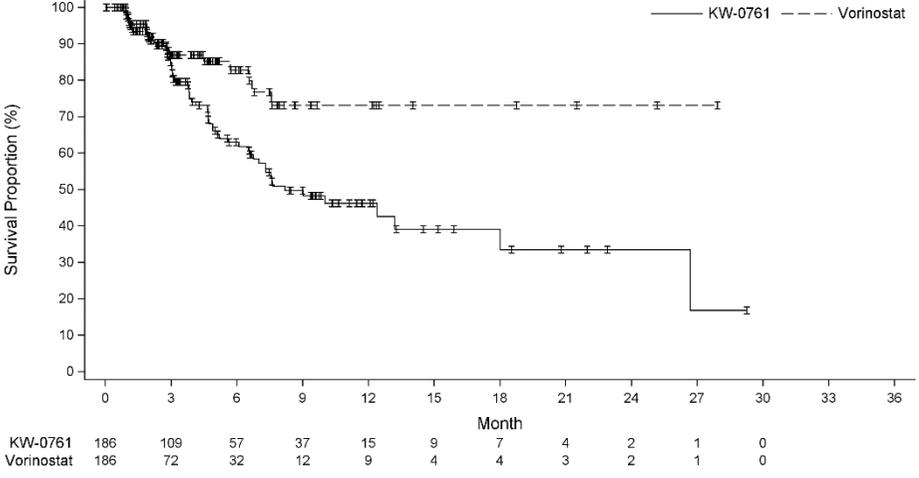
Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>Endpunkts auf Grundlage des %BSA hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 23 (12,4 %) Patienten im Vorinostat-Arm und 64 (34,4 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Somit ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,51 [0,31; 0,82] ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Vorinostat (Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse der Ansprechrate im Kompartiment Haut auf Grundlage des %BSA</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="165 767 1099 834">Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Haut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 834 477 911"></th> <th data-bbox="477 834 831 911">Vorinostat (N = 186)</th> <th data-bbox="831 834 1099 911">Mogamulizumab (N = 186)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 911 477 991">Patienten mit Ereignis n (%)</td> <td data-bbox="477 911 831 991">23 (12,4)</td> <td data-bbox="831 911 1099 991">64 (34,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 991 477 1034">CR</td> <td data-bbox="477 991 831 1034">1</td> <td data-bbox="831 991 1099 1034">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1034 477 1077">PR</td> <td data-bbox="477 1034 831 1077">22</td> <td data-bbox="831 1034 1099 1077">63</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1077 477 1157">Zensierte Patienten n (%)</td> <td data-bbox="477 1077 831 1157">163 (87,6)</td> <td data-bbox="831 1077 1099 1157">122 (65,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1157 477 1200">Median [95%-KI]^a</td> <td data-bbox="477 1157 831 1200">n. e.</td> <td data-bbox="831 1157 1099 1200">8,20 [6,60; 18,00]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1200 477 1243">Hazard Ratio [95% KI]^b</td> <td colspan="2" data-bbox="477 1200 1099 1243">0,51 [0,31; 0,82]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1243 477 1286">p-Wert^c</td> <td colspan="2" data-bbox="477 1243 1099 1286">0,010</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="165 1286 1099 1339">ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio</td> </tr> </tbody> </table>	Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Haut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set				Vorinostat (N = 186)	Mogamulizumab (N = 186)	Patienten mit Ereignis n (%)	23 (12,4)	64 (34,4)	CR	1	1	PR	22	63	Zensierte Patienten n (%)	163 (87,6)	122 (65,6)	Median [95%-KI]^a	n. e.	8,20 [6,60; 18,00]	Hazard Ratio [95% KI]^b	0,51 [0,31; 0,82]		p-Wert^c	0,010		ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio				
Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Haut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set																																
	Vorinostat (N = 186)	Mogamulizumab (N = 186)																														
Patienten mit Ereignis n (%)	23 (12,4)	64 (34,4)																														
CR	1	1																														
PR	22	63																														
Zensierte Patienten n (%)	163 (87,6)	122 (65,6)																														
Median [95%-KI]^a	n. e.	8,20 [6,60; 18,00]																														
Hazard Ratio [95% KI]^b	0,51 [0,31; 0,82]																															
p-Wert^c	0,010																															
ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio																																

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>^a Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.</p> <p>^b Vorinostat vs. Mogamulizumab; Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.</p> <p>^c Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Kompartiment Haut betrug nach Kaplan-Meier-Schätzer unter Mogamulizumab 8,20 [6,60; 18,00] Monate (Tabelle 2). Für Vorinostat kann eine mediane Zeit bis zum Ansprechen nicht angegeben werden, da eine Ansprechrate von 50 % während der Studie nicht erreicht wurde (Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
 <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse der Ansprechrate im Kompartiment Haut auf Grundlage des %BSA (ITT-Set). KW-0761: Mogamulizumab</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen, dass der Vorteil hinsichtlich des Hautansprechens für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat unabhängig von der Verwendung des Erhebungsinstruments mSWAT besteht. Der Nachweis des statistisch signifikanten Vorteils für Mogamulizumab im Hautansprechen in der Studie MAVORIC ist somit als patientenrelevant und valide anzuerkennen. Die Ergebnisse sind bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zu berücksichtigen.</p> <table border="1" data-bbox="174 805 952 853"> <tr> <td>KW-0761</td> <td>186</td> <td>109</td> <td>57</td> <td>37</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Vorinostat</td> <td>186</td> <td>72</td> <td>32</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table>	KW-0761	186	109	57	37	15	9	7	4	2	1	0	Vorinostat	186	72	32	12	9	4	4	3	2	1	0	
KW-0761	186	109	57	37	15	9	7	4	2	1	0														
Vorinostat	186	72	32	12	9	4	4	3	2	1	0														
Patientenrelevanz des Endpunkts PFS	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>																								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA berücksichtigt den Endpunkt PFS in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab nicht, da dieser Endpunkt ein kombinierter Endpunkt sei, in den auch Ergebnisse aus bildgebenden und labormedizinischen Verfahren einfließen (Nutzenbewertung G-BA, S. 19):</p> <p>„Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.“</p> <p>Hierzu merkt Kyowa Kirin an, dass die Feststellung einer Progression in der Studie MAVORIC auf Grundlage der von allen maßgeblichen internationalen Fachgesellschaften konsentierten Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens bei CTCL-Patienten erfolgte [4]. Diese Kriterien bilden den Krankheitsverlauf in allen von der Krankheit betroffenen Kompartimenten ab und liefern so ein umfassendes Bild des Therapieerfolgs. Insbesondere berücksichtigt diese <i>global composite response</i> auch das Kompartiment Blut für die Feststellung einer Krankheitsprogression. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass das Ausmaß der Blutbeteiligung, ebenso wie das Ausmaß der Beteiligung von inneren Organen und Lymphknoten, ein maßgeblicher prognostischer Faktor für Patienten mit MF und SS ist [15-18]. Aufgrund dieser Tatsache ziehen Progressionen, die auf Grundlage von Befunden in diesen Kompartimenten diagnostiziert werden, häufig einschneidende therapeutische Maßnahmen nach sich [19]. Die auf diese Weise diagnostizierten Progressionen sind daher als unmittelbar patientenrelevante Ereignisse zu bewerten.</p> <p>Der Endpunkt PFS ist somit aus Sicht von Kyowa Kirin ein valide erfasster Endpunkt, der das für eine onkologische Erkrankung maßgebliche, patientenrelevante Therapieziel der Vermeidung einer</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Krankheitsprogression anhand von Befunden in allen potenziell an der Krankheit beteiligten Kompartimenten abbildet. Das Vermeiden einer Krankheitsprogression ist wiederum gleichzusetzen mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands, sodass das PFS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab heranzuziehen ist.</p> <p>Um die Validität der erhobenen Daten zum PFS weiter zu belegen, wird im Folgenden dennoch eine Sensitivitätsanalyse des PFS dargestellt, bei der die Progressionsereignisse in den Kompartimenten Blut, Lymphknoten und innere Organe nicht berücksichtigt werden. Für diese Sensitivitätsanalyse des PFS wird somit nur die für den Patienten unmittelbar spürbare Progression im Kompartiment Haut in die Auswertung einbezogen. Analog zum Ansprechen im Kompartiment Haut wird die Progression im Kompartiment Haut ferner nicht anhand des mSWAT erhoben, sondern auf Grundlage des %BSA. Somit adressiert die dargestellte Sensitivitätsanalyse auch die vom G-BA angemerkten Unsicherheiten hinsichtlich der Verwendung des mSWAT (siehe oben).</p> <p>Ergebnisse zum PFS aus der Sensitivitätsanalyse der Studie MAVORIC</p> <p>Tabelle 3: Operationalisierung von PFS (Sensitivitätsanalyse)</p> <table border="1" data-bbox="181 1268 1099 1382"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAVORIC</td> <td>Zeit bis zur Progression (PD) im Kompartiment Haut oder bis zum Tod jeglicher Ursache</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Operationalisierung	MAVORIC	Zeit bis zur Progression (PD) im Kompartiment Haut oder bis zum Tod jeglicher Ursache	<p>Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem</p>
Studie	Operationalisierung				
MAVORIC	Zeit bis zur Progression (PD) im Kompartiment Haut oder bis zum Tod jeglicher Ursache				

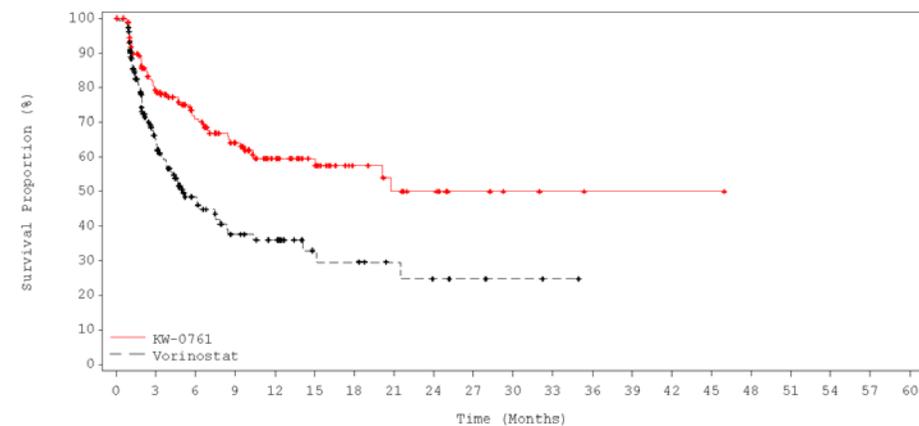
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Die Befundung erfolgte auf Grundlage des Anteils der betroffenen Körperoberfläche (%BSA). Die Bestimmung des %BSA erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) durch den Prüfarzt. Für die im Folgenden dargestellte Sensitivitätsanalyse wird die Progression nur im Kompartiment Haut auf Grundlage der Bestimmung des %BSA durch den Prüfarzt anhand der dokumentierten Daten für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten bestimmt. Die Kriterien für die Definition der Progression sind dabei analog zu denen, die im Studienprotokoll für das Hautansprechen auf Grundlage des mSWAT prädefiniert waren. Demnach wird das Ansprechen für die Sensitivitätsanalyse wie folgt operationalisiert:</p> <table border="1" data-bbox="349 759 1084 1082"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>100 % Verringerung des %BSA</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nicht anderweitig spezifiziert</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Statistisches Modell: Die Auswertung des Hautansprechens war nicht prospektiv geplant. Für die vorliegende Stellungnahme wird eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zu PD im Kompartiment Haut oder bis zum Tod jeglicher Ursache) mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt.</p>	Ansprechen	Definition	CR	100 % Verringerung des %BSA	PR	50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)	SD	Nicht anderweitig spezifiziert	PD	(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)	<p>mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>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.</p>
Ansprechen	Definition										
CR	100 % Verringerung des %BSA										
PR	50 – 99 % Verringerung des %BSA im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3)										
SD	Nicht anderweitig spezifiziert										
PD	(1) ≥ 25 % Steigerung des %BSA im Vergleich zu Baseline oder (2) Neue Tumore (T3)										

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Die Sensitivitätsanalyse des PFS bestätigt das Ergebnis der im Dossier dargestellten Primäranalyse. Demnach war der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie MAVORIC eine Progression erlitten oder verstarben, unter Mogamulizumab statistisch signifikant geringer als unter Vorinostat (Tabelle 4). Gemäß der Erhebung des Endpunkts auf Grundlage des %BSA hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 86 (46,2 %) Patienten im Vorinostat-Arm und 61 (32,8 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine Progression erlitten oder waren verstorben. Somit ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,54 [0,39; 0,75] ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mogamulizumab (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse des PFS auf Grundlage des %BSA</p> <table border="1" data-bbox="165 938 1102 1394"> <thead> <tr> <th colspan="3">Progressionsfreies Überleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Vorinostat (N = 186)</th> <th>Mogamulizumab (N = 186)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Ereignis n (%)</td> <td>86 (46,2)</td> <td>61 (32,8)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>78</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Zensierte Patienten n (%)</td> <td>100 (53,8)</td> <td>125 (67,2)</td> </tr> <tr> <td>Median [95%-KI]^a</td> <td>5,07 [3,77; 7,83]</td> <td>20,77 [15,03; -]</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio [95% KI]^b</td> <td colspan="2">0,54 [0,39; 0,75]</td> </tr> </tbody> </table>	Progressionsfreies Überleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set				Vorinostat (N = 186)	Mogamulizumab (N = 186)	Patienten mit Ereignis n (%)	86 (46,2)	61 (32,8)	PD	78	55	Tod	8	6	Zensierte Patienten n (%)	100 (53,8)	125 (67,2)	Median [95%-KI] ^a	5,07 [3,77; 7,83]	20,77 [15,03; -]	Hazard Ratio [95% KI] ^b	0,54 [0,39; 0,75]		
Progressionsfreies Überleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set																									
	Vorinostat (N = 186)	Mogamulizumab (N = 186)																							
Patienten mit Ereignis n (%)	86 (46,2)	61 (32,8)																							
PD	78	55																							
Tod	8	6																							
Zensierte Patienten n (%)	100 (53,8)	125 (67,2)																							
Median [95%-KI] ^a	5,07 [3,77; 7,83]	20,77 [15,03; -]																							
Hazard Ratio [95% KI] ^b	0,54 [0,39; 0,75]																								

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
p-Wert^c	0,0003	
<p>ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</p> <p>^a Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.</p> <p>^b Mogamulizumab vs. Vorinostat; Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.</p> <p>^c Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Die mediane Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod betrug nach Kaplan-Meier-Schätzer unter Mogamulizumab 20,77 [15,03; n. e.] und unter Vorinostat 5,07 [3,77; 7,83] Monate (Tabelle 4). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass ab etwa 3 Monaten nach Beginn der Behandlung unter Mogamulizumab weniger Patienten eine Progression erlitten oder starben als unter Vorinostat (Abbildung 2).</p>		



No. at Risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	
KW:	186	122	87	65	41	29	17	13	9	5	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
VOR:	186	78	40	24	19	10	9	6	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des PFS auf Grundlage des %BSA (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen, dass der Vorteil hinsichtlich des PFS für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat unabhängig von der Verwendung des Erhebungsinstruments mSWAT besteht. Die hier dargestellte Sensitivitätsanalyse des PFS beruht zudem ausschließlich auf der Krankheitsentwicklung in der Haut. Der Vorteil für Mogamulizumab hinsichtlich des PFS besteht daher auch unabhängig von der Krankheitsentwicklung in anderen Kompartimenten, die mit labormedizinischen oder bildgebenden Verfahren erhoben wurden. Der Nachweis des statistisch signifikanten Vorteils für Mogamulizumab im PFS in der Studie MAVORIC ist somit als patientenrelevant und valide anzuerkennen. Die Ergebnisse sind bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zu berücksichtigen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschreibung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen des Hautansprechens und des PFS</p> <p>Die hier dargestellten Sensitivitätsanalysen des Hautansprechens und des PFS bestätigen die im Dossier dargestellten Ergebnisse zu diesen Endpunkten. Die in der Nutzenbewertung des G-BA vermerkten Unsicherheiten, die bezüglich der Verwendung des mSWAT zur Erhebung der Hautsymptomatik sowie bezüglich der Berücksichtigung von Befunden aus labormedizinischen und bildgebenden Verfahren bei der Bestimmung des PFS bestehen, stellen den Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat in den Endpunkten Ansprechrate im Kompartiment Haut und PFS somit nicht in Frage.</p> <p>Der Zusatznutzen von Mogamulizumab in der Endpunktkategorie Morbidität ist demnach entsprechend der Darstellung im Dossier wie folgt zu beschreiben: Die unter Mogamulizumab beobachtete Verzögerung der Krankheitsprogression, die mit einer im Vergleich zu Vorinostat erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie einhergeht, entspricht einer bisher nicht erreichten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2. Für Mogamulizumab liegt basierend auf der die Zulassung begründenden Studie MAVORIC daher <u>in der Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.</u></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie MAVORIC vor, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen, insgesamt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erlauben.</p> <p>Weiterhin verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns sowie des kurzen Beobachtungszeitraums infolge geringer Rücklaufquoten.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Patientenrelevanz des Ansprechens im Kompartiment Blut</p> <p>Kyowa Kirin hat das Ansprechen auf die Therapie im Dossier sowohl unter Einbeziehung aller an der Krankheit beteiligten Kompartimente (Haut, Blut, Lymphknoten, innere Organe) als auch für jedes der beteiligten Kompartimente separat dargestellt. Das Ansprechen im Kompartiment Blut wurde dabei in der Studie MAVORIC auf Grundlage der Daten aus einer durchflusszytometrischen Untersuchung des Blutes der Patienten erhoben. Da die Erhebung dieses Endpunkts somit auf Laborbefunden beruht, bewertet der G-BA das Ansprechen im Kompartiment Blut als nicht patientenrelevant (Nutzenbewertung G-BA, S. 21).</p> <p>Studien zur Stadieneinteilung der MF und des SS haben jedoch gezeigt, dass die Beteiligung des Blutes in allen Stadien der Erkrankung ein entscheidender prognostischer Faktor für die zukünftige Krankheitsentwicklung ist. Die Beteiligung des Blutes an der Erkrankung</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Bestimmung des Zusatznutzens von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat ableiten.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>wird dabei gewöhnlich anhand der Kriterien der ISCL und EORTC [15] in die Stadien B0 bis B2 eingeteilt (Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 5: Stadieneinteilung der Blutbeteiligung bei MF und SS nach ISCL und EORTC</p> <table border="1" data-bbox="183 560 1093 842"> <tbody> <tr> <td data-bbox="183 560 300 663">B0</td> <td data-bbox="300 560 1093 663">Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (< 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv</td> </tr> <tr> <td data-bbox="183 663 300 767">B1</td> <td data-bbox="300 663 1093 767">Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (≥ 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv</td> </tr> <tr> <td data-bbox="183 767 300 842">B2</td> <td data-bbox="300 767 1093 842">Hohe Tumorlast (≥ 1.000/ml Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der prognostische Wert dieser Einteilung wurde in der PROCLIFI-Studie für Patienten in den Stadien IA – IIA untersucht. Die Studie ergab, dass das Risiko zu versterben bei Patienten mit einer Blutbeteiligung in den Stadien B1 oder B2 um etwa das 5-Fache gegenüber Patienten ohne Blutbeteiligung (B0) erhöht ist [20]. Eine weitere Studie zeigt, dass eine stärkere Blutbeteiligung gemäß ISCL-/EORTC-Klassifikation auch für Patienten in den Stadien IIIA – IVA1 tendenziell mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht [21]. Darüber hinaus liegen Daten aus einem amerikanischen Register vor, in das Patienten in allen Krankheitsstadien eingeschlossen wurden [16]. Patienten ohne Blutbeteiligung (B0) weisen in diesem Datensatz ein medianes Überleben von 18,0 Jahren auf. Liegt hingegen eine Blutbeteiligung (B1 oder B2) vor, beträgt das mediane Überleben nur ca. 3 Jahre. In einem weiteren amerikanischen Register wurde ein ähnlicher prognostischer</p>	B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (< 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv	B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (≥ 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv	B2	Hohe Tumorlast (≥ 1.000/ml Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (< 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv						
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (≥ 5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv						
B2	Hohe Tumorlast (≥ 1.000/ml Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)						

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekt der Blutbeteiligung beobachtet: Gemäß der Daten aus diesem Register beträgt das mediane Überleben bei Patienten ohne Blutbeteiligung 12,3 und bei Patienten mit Blutbeteiligung (B1) 3 Jahre [19].</p> <p>Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der Blutbeteiligung, aus der sich oftmals auch direkt die Notwendigkeit einer Therapieeskalation ergibt, ist die Ansprechrate im Kompartiment Blut trotz der labormedizinischen Erhebung ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zu berücksichtigen.</p>	
<p>Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte</p> <p>In der Studie MAVORIC wurden Aspekte der Morbidität sowie die Lebensqualität der Patienten mit insgesamt fünf unterschiedlichen patientenberichteten Erhebungsinstrumenten erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus auf Likert-Skala bzw. <i>numerical rating scale</i> (NRS) • EQ-5D-3L VAS • ItchyQoL • Skindex-29 (die Symptomskala dieses Fragebogens wird separat dargestellt und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet) • FACT-G <p>Zu allen diesen Instrumenten berichteten die Patienten Ergebnisse, so lange sie in der randomisierten Behandlungsphase der Studie eingeschlossen waren. Nach Beendigung der randomisierten Behandlung wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht fortgeführt. Der G-BA berücksichtigt die Ergebnisse dieser Endpunkte allerdings nur zu den Zeitpunkten, zu denen von $\geq 70\%$ der</p>	<p><i>Kutane Symptomatik - Pruritus-NRS</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ($< 70\%$</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten in der ITT-Population Ergebnisse zu dem jeweiligen Instrument vorlagen. Da insbesondere im Vorinostat-Arm viele eingeschlossene Patienten die randomisierte Behandlung bereits nach wenigen Wochen aufgrund von Progression oder unerwünschten Ereignissen beendeten, lagen jedoch ab Behandlungszyklus 3 für keines der genannten Instrumente Daten von $\geq 70\%$ der Patienten vor. Zudem waren die Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich. Der G-BA merkt daher hinsichtlich der Erhebungsinstrumente zur Lebensqualität an (Nutzenbewertung G-BA, S. 47):</p> <p>„Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zum Zeitpunkt des Zyklus 1 akzeptabel. Ab Zyklus 3 lagen die Rücklaufquoten unter 70 %, bedingt dadurch werden die Ergebnisse ab Zyklus 3 nicht als valide eingeschätzt und nicht dargestellt. Zudem waren die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 in den Behandlungsarmen sehr unterschiedlich. Ergebnisse für den Zyklus 2 wurden vom pU ausschließlich für den ItchyQoL dargestellt.“</p> <p>Eine inhaltlich identische Anmerkung mit Bezug auf die Erhebungsinstrumente zur Morbidität findet sich auf S. 44 der Nutzenbewertung. Im Ergebniskapitel der Nutzenbewertung dargestellt werden nur die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zu den Zyklen 1 (EQ-5D-3L VAS, Skindex-29, FACT-G) bzw. zu den Zyklen 1 und 2 (Pruritus, ItchyQoL).</p> <p>Keine Erwähnung finden in der Ergebnisdarstellung der Nutzenbewertung die im Dossier enthaltenen Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte über die ersten 6 Monate der Behandlung mittels MMRM. Für alle patientenberichteten Endpunkte (inklusive aller Domänen und Subskalen) gingen in diese Auswertungen jeweils $\geq 70\%$ der Patienten der ITT-Population ein. Es ergaben sich in</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Symptomdomäne des Skindex-29</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
<p>dieser Auswertung zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 5).</p>	<p>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.</p>																																																	
<p>Tabelle 6: Rücklaufquoten der MMRM-Analysen über die ersten 6 Monate der Behandlung für patientenberichtete Endpunkte</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zu Zyklus 1 herangezogen, die auf ausreichen 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.</p>																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="163 614 1097 654">Rücklaufquoten MMRM-Analysen (bezogen auf die ITT-Population) - MAVORIC</th> </tr> <tr> <th data-bbox="163 654 548 726"></th> <th data-bbox="548 654 824 726">Vorinostat N* (%)</th> <th data-bbox="824 654 1097 726">Mogamulizumab N* (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 726 548 774">Patienten in ITT-Population</td> <td data-bbox="548 726 824 774">186</td> <td data-bbox="824 726 1097 774">186</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 774 548 821">Pruritus Likert-Skala</td> <td data-bbox="548 774 824 821">174 (93,5)</td> <td data-bbox="824 774 1097 821">170 (91,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 821 548 869">EQ-5D-3L VAS</td> <td data-bbox="548 821 824 869">169 (90,9)</td> <td data-bbox="824 821 1097 869">169 (90,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 869 548 917">ItchyQoL</td> <td data-bbox="548 869 824 917">172 (92,5)</td> <td data-bbox="824 869 1097 917">164 (88,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 917 548 965">Emotion</td> <td data-bbox="548 917 824 965">176 (94,6)</td> <td data-bbox="824 917 1097 965">166 (89,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 965 548 1013">Funktion</td> <td data-bbox="548 965 824 1013">176 (94,6)</td> <td data-bbox="824 965 1097 1013">171 (91,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1013 548 1061">Symptome</td> <td data-bbox="548 1013 824 1061">176 (94,6)</td> <td data-bbox="824 1013 1097 1061">171 (91,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1061 548 1109">Skindex-29</td> <td data-bbox="548 1061 824 1109">169 (90,9)</td> <td data-bbox="824 1061 1097 1109">161 (86,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1109 548 1157">Emotion</td> <td data-bbox="548 1109 824 1157">171 (91,9)</td> <td data-bbox="824 1109 1097 1157">162 (87,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1157 548 1204">Funktion</td> <td data-bbox="548 1157 824 1204">171 (91,9)</td> <td data-bbox="824 1157 1097 1204">162 (87,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1204 548 1252">Symptome</td> <td data-bbox="548 1204 824 1252">172 (92,5)</td> <td data-bbox="824 1204 1097 1252">162 (87,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1252 548 1300">FACT-G</td> <td data-bbox="548 1252 824 1300">175 (94,1)</td> <td data-bbox="824 1252 1097 1300">166 (89,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1300 548 1348">Seelisches Wohlbefinden</td> <td data-bbox="548 1300 824 1348">179 (96,2)</td> <td data-bbox="824 1300 1097 1348">168 (90,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1348 548 1361">Funktionsfähigkeit</td> <td data-bbox="548 1348 824 1361">179 (96,2)</td> <td data-bbox="824 1348 1097 1361">168 (90,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Rücklaufquoten MMRM-Analysen (bezogen auf die ITT-Population) - MAVORIC				Vorinostat N* (%)	Mogamulizumab N* (%)	Patienten in ITT-Population	186	186	Pruritus Likert-Skala	174 (93,5)	170 (91,4)	EQ-5D-3L VAS	169 (90,9)	169 (90,9)	ItchyQoL	172 (92,5)	164 (88,2)	Emotion	176 (94,6)	166 (89,2)	Funktion	176 (94,6)	171 (91,9)	Symptome	176 (94,6)	171 (91,9)	Skindex-29	169 (90,9)	161 (86,6)	Emotion	171 (91,9)	162 (87,1)	Funktion	171 (91,9)	162 (87,1)	Symptome	172 (92,5)	162 (87,1)	FACT-G	175 (94,1)	166 (89,2)	Seelisches Wohlbefinden	179 (96,2)	168 (90,3)	Funktionsfähigkeit	179 (96,2)	168 (90,3)	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
Rücklaufquoten MMRM-Analysen (bezogen auf die ITT-Population) - MAVORIC																																																		
	Vorinostat N* (%)	Mogamulizumab N* (%)																																																
Patienten in ITT-Population	186	186																																																
Pruritus Likert-Skala	174 (93,5)	170 (91,4)																																																
EQ-5D-3L VAS	169 (90,9)	169 (90,9)																																																
ItchyQoL	172 (92,5)	164 (88,2)																																																
Emotion	176 (94,6)	166 (89,2)																																																
Funktion	176 (94,6)	171 (91,9)																																																
Symptome	176 (94,6)	171 (91,9)																																																
Skindex-29	169 (90,9)	161 (86,6)																																																
Emotion	171 (91,9)	162 (87,1)																																																
Funktion	171 (91,9)	162 (87,1)																																																
Symptome	172 (92,5)	162 (87,1)																																																
FACT-G	175 (94,1)	166 (89,2)																																																
Seelisches Wohlbefinden	179 (96,2)	168 (90,3)																																																
Funktionsfähigkeit	179 (96,2)	168 (90,3)																																																

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Körperliches Wohlbefinden	179 (96,2)	169 (90,9)	<p>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).</p> <p>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 Unterscheide zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>ItchyQoL</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden	179 (96,2)	170 (91,4)	
<p>* N ist die Anzahl der Patienten, deren Werte in die MMRM-Analyse eingegangen sind. Dies entspricht allen Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline.</p>			
<p>Darüber hinaus ermöglicht die MMRM-Analyse über die ersten 6 Monate der Behandlung eine Bewertung der Entwicklung der Morbidität bzw. Lebensqualität über den gesamten Betrachtungszeitraum von 6 Monaten. Diese Auswertung ist somit einer Momentaufnahme nach einem bestimmten Behandlungszyklus vorzuziehen und wird dementsprechend auch ausdrücklich vom G-BA in Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung eingefordert (S. 32):</p> <p>„Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).“</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analysen über die ersten 6 Monate der Behandlung schließen jeweils die Daten von ≥ 70 % der Patienten ein und liefern zudem aufgrund der Berücksichtigung aller Ergebnisse über einen Zeitraum von 6 Monaten für die Nutzenbewertung besonders relevante Daten. Die Ergebnisse dieser MMRM-Analysen sind</p>			

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
daher aus Sicht von Kyowa Kirin bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zu berücksichtigen.	<p>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.</p> <p><i>Skindex-29</i></p> <p>Ausführungen 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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>FACT-G</i></p> <p>Der tumorerkrankungsspezifische Fragebogen FACT-G besteht aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 Mittelwertsdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 67 (G-BA)	<p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In Abschnitt 5 der Nutzenbewertung (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) schränkt der G-BA die Arztgruppen, die zur Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab berechtigt sind, wie folgt ein:</p> <p>„Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab darf nur durch in der Therapie mit Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom erfahrene Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.“</p> <p>Diese Einschränkung der anwendungsberechtigten Ärztegruppen auf Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie widerspricht sowohl der Zulassung von</p>	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.

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mogamulizumab (POTELIGEO®) als auch der Behandlungspraxis in den Indikationen MF und SS.</p> <p>Die Fachinformation von POTELIGEO® stellt an die Qualifikation des verordnenden Arztes in Abschnitt 4.2 folgende Anforderungen [22]:</p> <p>„Die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden und sollte nur von medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld durchgeführt werden, in dem Reanimationsgeräte zur Verfügung stehen.“</p> <p>Eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Mogamulizumab auf Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie ist somit von der Zulassung von POTELIGEO® nicht vorgesehen.</p> <p>Zudem werden viele Patienten mit kutanen Lymphomen wie MF und SS in der klinischen Praxis in Deutschland primär von Fachärztinnen und -ärzten für Dermatologie, und nicht von Fachärztinnen und -ärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie behandelt. Dies spiegelt sich z. B. in der Zusammensetzung der Autorenschaft der aktuell gültigen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wider. Demnach waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie 17 der 25 Autoren an einer dermatologischen Klinik oder einem dermatologischen Zentrum beschäftigt. Der Erstautor der Leitlinie, Prof. Dr. Edgar Dippel, ist derzeit Chefarzt der Hautklinik des</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein. Auch an der Studie MAVORIC nahmen in Deutschland und der Schweiz ausschließlich dermatologische Kliniken teil: Die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mannheim, die Klinik für Hautkrankheiten, Allgemeine Dermatologie und Venerologie der Wilhelms Universität Münster sowie die Dermatologische Klinik des UniversitätsSpitals Zürich.</p> <p>Die Eingrenzung des Kreises der zur Verordnung von Mogamulizumab berechtigten Ärztinnen und Ärzte auf Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie ist somit nicht sachgerecht.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Der Textabschnitt zur qualitätsgesicherten Anwendung von Mogamulizumab sollte analog zu den Angaben in der Fachinformation von POTELIGEO® formuliert werden:</p> <p>„Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab darf nur durch in der Therapie mit Patientinnen und Patienten mit Krebs erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.“</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64 (G-BA)	<p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In Abschnitt 4.3 der Nutzenbewertung kommt der G-BA zu folgender zusammenfassender Einschätzung hinsichtlich der Ergebnisse zur Mortalität in der Studie MAJORIC:</p> <p>„Bei hohem Verzerrungspotential und unter Annahme eines möglichen Wirksamkeitsvorteils gegenüber Vorinostat liegt ein möglicher unterschätzter Effekt vor.“</p> <p>Kyowa Kirin stimmt mit dem G-BA darin überein, dass ein möglicher Wirksamkeitsvorteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat in der Studie MAJORIC potenziell unterschätzt ist. Diese Unterschätzung kommt insbesondere durch das Design der Studie MAJORIC zustande. Dieses ermöglichte ein Crossover von Patienten aus dem Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm, wenn der Patient die Behandlung mit Vorinostat aufgrund einer Progression oder aufgrund von Unverträglichkeit beenden musste. Ein großer Anteil der in den Vorinostat-Arm randomisierten Patienten (136 von 186 Patienten; 73,1 %) nutzte diese Möglichkeit des Crossovers. Diese Patienten sprachen zudem nach dem Crossover ebenso gut auf die Behandlung mit Mogamulizumab an wie die Patienten, die zu Beginn der Studie in den Mogamulizumab-Arm randomisiert worden waren. Während der randomisierten Behandlungsphase sprachen im Mogamulizumab-Arm 52 von 186 (28,0 %) Patienten mindestens partiell auf die Behandlung an. In der Crossover-Phase der Studie</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie MAJORIC 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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sprachen hingegen 41 von 136 (30,1 %) Patienten auf die Behandlung an.</p> <p>Für die Auswertung des Gesamtüberlebens entsprechend des ITT-Prinzips wurden die Crossover-Patienten zum Zeitpunkt des Crossovers jedoch nicht zensiert und trotz Crossover weiterhin dem Vorinostat-Arm zugeordnet. Da Mogamulizumab somit in beiden Behandlungsarmen das Gesamtüberleben wirksam beeinflusst hat, ist der Effektschätzer der ITT-Auswertung hoch verzerrt zum Nachteil von Mogamulizumab.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. (2007): Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). J Dtsch Dermatol Ges; 5(8):662-8.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell Lymphomen vom 20. März 2014. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2730/2014-03-20_AM-RL-VI_liposomalesDoxorubicin_TrG.pdf.
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. (2011): Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol; 29(18):2598-607.
5. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD (2002): Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol; 138(1):42-8.
6. Takeda GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) Modul 4 D Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2266/2018-01-10_Modul4D_Brentuximab%20Vedotin.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5998/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_ZD.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 22. Mai 2018 - Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-342/2018_05_22_Wortprotokoll_Brentuximab-Vedotin_D-340.pdf.
9. Takeda GmbH (2012): ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Seattle Genetics Inc. (2011): ADCETRIS® (brentuximab vedotin); full prescribing information. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125388s100lbl.pdf.

11. Eisai Inc. (1999): ONTAK® (denileukin diftitox); full prescribing information. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103767s5144lbl.pdf.
12. Merck & Co. Inc. (2006): ZOLINZA® (vorinostat); full prescribing information. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zolinza/zolinza_pi.pdf.
13. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. (2001): Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*; 19(2):376-88.
14. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. (2007): Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*; 25(21):3109-15.
15. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. (2007): Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*; 110(6):1713-22.
16. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. (2010): Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*; 28(31):4730-9.
17. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. (2018): Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*;
18. Wilcox RA (2014): Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*; 89(8):837-51.
19. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT (2003): Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*; 139(7):857-66.
20. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. (2019): The PROCLIFI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*; 181(2):350-7.
21. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. (2015): Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*; 33(32):3766-73.
22. Kyowa Kirin GmbH (2018): POTELIGEO®; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 01.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab (Poteligeo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2020 eine vom der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Mogamulizumab (Poteligeo®) von Kyowa Kirin GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Mogamulizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Bei den Erkrankungen handelt es sich um seltene Arten des kutanen T-Zell-Lymphoms der Klasse Non-Hodgkin-Lymphome.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden randomisierten Phase III-Studie (MAVORIC) mit einem Vergleich zu Vorinostat. In der Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA positive Effekte für Mogamulizumab in der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen, den er insbesondere mit Vorteilen beim PFS und Ansprechen begründet. Diese Endpunkte wurden jedoch von der G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung nicht berücksichtigt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen großen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Ansprechrate nach Kompartiment, Vollständiges Ansprechen der Haut.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des mSWAT. Für die Beurteilung der Hautveränderungen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>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.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Vollständiges Ansprechen der Haut</i></p> <p>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.</p> <p>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 eingestuften vollständigen Ansprechens der Haut als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Ansprechen der Haut</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Einschätzung der kutanen Krankheitslast Auswertungen gemäß mSWAT vorgelegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden positiven Effekt von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Berücksichtigung des mSWAT (Severity Weighted Assessment Tool)</p> <p>Bei der Bewertung des Ansprechens stellt die G-BA-Geschäftsstelle fest, dass das Instrument mSWAT (Severity Weighted Assessment Tool) <i>„als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast</i></p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>eingeschätzt</i>“ wird. Die damit gemessenen Endpunkte werden daher in der Bewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Ausschluss dieser Ergebnisse ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. So stellt der G-BA in seinen tragenden Gründen zum Beschluss zu Brentuximab Vedotin vom 5. Juli 2018 fest, dass es sich beim mSWAT laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften um ein standardisiertes Verfahren handelt, <i>„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.“</i> Unter Würdigung dieser Stellungnahmen wurden die Ergebnisse, der mit dem mSWAT gemessenen Hautveränderungen, im Beschluss des G-BA herangezogen. Der Ausschluss dieser Ergebnisse steht damit im Widerspruch zu den Erkenntnissen aus dem früheren Stellungnahmeverfahren sowie zu der Beschlusspraxis des G-BA.</p>	<p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme Takeda GmbH

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab (Poteligeo®)
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda) nimmt Stellung zu der am 15. September 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Mogamulizumab (Poteligeo®) im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben (1)“</p> <p>Takeda möchte zur Validität des mSWAT Stellung nehmen.</p> <p>Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) wie die MF und das SS sind insbesondere aufgrund der sichtbaren Hautveränderungen für die Patienten sehr belastende Erkrankungen. Das Hautansprechen stellt in der vorliegenden Indikation daher einen zentralen und unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. In der zulassungsbegründenden und für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie MAVORIC des pharmazeutischen Unternehmers wurde das Ausmaß der Hautveränderungen von CTCL-Patienten durch das modifizierte, Schweregrad-gewichtete Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool [mSWAT]) erhoben (1). Das mSWAT berücksichtigt unterschiedliche Gewichtungsfaktoren für die Erscheinungsformen Patches, Plaques und Tumoren (2) und wurde als Weiterentwicklung des Severity Weighted Assessment Tools (SWAT) (3) konzipiert. Der G-BA stuft das Instrument hinsichtlich der Beurteilung der kutanen Erkrankungslast als nicht reliabel und valide ein (1).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), des United States Cutaneous Lymphoma Consortiums (USCLC) sowie der EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force gehört das Instrument mSWAT zu den am häufigsten angewendeten Methoden zur Erfassung der Hautsymptomatik bei kutanen Lymphomen (2). Zudem konnte eine Validierungsstudie belegen, dass ein gewichteter Score die Krankheitsbelastung besser abbildet als die reine Abmessung der betroffenen Körperoberfläche. Die Studie zeigte eine sehr gute Korrelation des SWAT-Scores mit der befallenen Körperfläche ($r=0,95$, $p<0,001$) und mit der Gesamt-Beurteilung durch den behandelnden Arzt ($r=0,95$; $p<0,001$) (3). Die Ergebnisse bestätigten die Validität des SWAT im Vergleich zu Standardmethoden wie der Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche. mSWAT bzw. SWAT tragen dem Bemühen Rechnung, unterschiedliche Ausprägungen des Hautbefalls systematisiert zu erfassen und so einer objektiven Bewertung zugänglich zu machen. Dennoch wäre auch eine nicht nach Plaque, Tumor und Patch differenzierte Bewertung allein auf Basis der befallenen Hautoberfläche (BSA) hilfsweise gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Validität der dermatologischen, fachärztlichen Hautbeurteilung lassen sich auch auf den mSWAT übertragen, da sich der mSWAT lediglich durch den Gewichtungsfaktor für Tumore (4 statt 3) vom SWAT unterscheidet (3).</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist das mSWAT als internationales und valides Standardmessinstrument zur Erfassung der Hautveränderungen bei Patienten mit CTCL zu akzeptieren und das Hautansprechen als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.</p>	<p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Mogamulizumab; Datum der Veröffentlichung: 15. September 2020; letzter Zugriff am 01.10.2020. 2020.
2. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2598-607.
3. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Archives of dermatology*. 2002;138(1):42-8.

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	06. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab (POTELIGEO®)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mogamulizumab (POTELIGEO®) ist ein defucosylierter Antikörper zur Behandlung der Mycosis fungoides (MF) und des Sézary-Syndroms (SS). Bei MF und SS handelt es sich um kutane T-Zell-Lymphome (cutaneous t-cell lymphoma; CTCL), die eine seltene Erkrankung darstellen.</p> <p>Mogamulizumab (POTELIGEO®) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (Orphan Drug) zugelassen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat die zulassungsbegründende, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MAVORIC im Dossier vorgelegt. MAVORIC ist eine internationale, mit Beteiligung verschiedener Studienzentren in Europa, den USA und Japan durchgeführte offene RCT. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS).</p>	
<p><u>Endpunkt PFS als patientenrelevant berücksichtigen</u></p> <p>PFS wird vom G-BA in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab nicht berücksichtigt. Der G-BA führt auf Seite 19 der Dossierbewertung erläuternd aus: „<i>Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.</i>“</p> <p>Die Feststellung einer Progression in der Studie MAVORIC erfolgt auf Grundlage von international konsentierten Kriterien, die den Krankheitsverlauf abbilden und ein umfassendes Bild des</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieerfolgs vermitteln können. Insbesondere das Ausmaß der Blutbeteiligung, aber auch das Ausmaß der Beteiligung von inneren Organen und Lymphknoten sind relevante prognostische Faktor für MF und SS, aus denen häufig einschneidende therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden und die sich daher unmittelbar auf den Patienten auswirken.</p> <p>Da das Vermeiden einer Krankheitsprogression zudem mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands in Verbindung gesetzt werden kann, sollte PFS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab berücksichtigt werden.</p>	<p>wurde die Progression im Rahmen eines unabhängigen, verblindeten Reviews festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Datum	06.Oktober 2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab 2020-06-15-D-544
Stellungnahme von	Prof. Dr. Chalid Assaf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>•Mogamulizumab stellt ein neues zielgerichtetes Medikament dar. Mogamulizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, defucosylierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den Chemokinrezeptor 4 (CCR4), das sowohl von regulatorischen T-Zellen als auch auf der Oberfläche von malignen T-Zellen bei kutanen T-Zell Lymphomen (CTCL) exprimiert wird. Zu den CTCL zählen die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary Syndrom zu den häufigsten Vertretern von CTCL.</p> <p>Die in der Phase III Mavoric-Zulassungsstudie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit MF und bei Patienten mit SS erzielten Ansprechraten im Vergleich zur Standardtherapie weist Mogamulizumab eine sehr effektive Monotherapie bei diesen Erkrankungen aus.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>•Die MAVORIC-Studie ist gemessen an der eingeschlossenen Patientenzahl von 372, die die bisher größte Studie bei den CTCL. In dieser Studie zeigte sich, dass die MF- oder SS-Erkrankung der Patienten unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat sowohl hinsichtlich des PFS als auch hinsichtlich der ORR ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Vorinostat beobachtet wurde. Mit Mogamulizumab behandelte Patienten lebten im Durchschnitt 7,7 Monate ohne Progress, die Patienten der Vorinostat-Gruppe dagegen nur 3,1 Monate. Die Gesamtansprechrare war mit 28,0 Prozent fast sechsmal so hoch wie unter Vorinostat mit nur 4,8 Prozent. Die Ansprechdauer wurde um fünf Monate verlängert (14 versus 9 Monate). Zudem verbesserte Mogamulizumab signifikant die Lebensqualität gemessen am Skindex29, ItchyQoL und FACT-G.</p> <p>2. Einleitung</p> <p>2. 1. Mycosis fungoides</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Begriff der kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) umfasst ein heterogenes Spektrum maligner lymphoproliferativer Erkrankungen, die durch eine Akkumulation maligner T-Lymphozyten primär in der Haut charakterisiert sind (1). CTCL sind seltene, nicht heilbare Erkrankungen mit variablen klinischen Erscheinungsbildern. Dieses Erkrankungsspektrum ist in einer Konsensus-Klassifikation der WHO und der großen amerikanischen und europäischen Krebsgesellschaften ISCL und EORTC systematisiert, die im letzten Jahr aktualisiert wurde (1). [Das mediane Erkrankungsalter lag bei 67 Jahren]. Die Inzidenz der MF wird in der internationalen Literatur mit 4-6/1.000.000 angegeben, wobei mehr Männer als Frauen betroffen sind (Relation etwa 1,6-2:1) (2).</p>	

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die MF stellt die am häufigsten beobachtete Form kutaner T-Zell-Lymphome dar. Häufig verläuft sie in den drei klassischen Phasen der kutanen Progression, in der die Erkrankung mit einem prämykoiden Stadium beginnt, dann in ein Plaquestadium übergeht und schließlich im fortgeschrittenen Stadium tumoröse Hautveränderungen zeigt.</p> <p>2 Das Sézary Syndrom:</p> <p>Das Sézary-Syndrom, das ca. 5% der kutanen Lymphome ausmacht, ist klinisch durch Rötung und Schuppung meist des gesamten Integuments (Erythrodermie) sowie palmoplantare Keratosen und Lymphknotenschwellung charakterisiert. Häufig sind die Hautsymptome von starkem Juckreiz begleitet. Typisch für diese Erkrankung ist der Nachweis von atypischen, cerebriform gelappten Lymphozyten, sog. Sézary-Zellen im peripheren Blutbild. Die „International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)“ hat insbesondere zur Unterscheidung von Sézary Syndrom und erythrodermischer Variante einer MF folgende Kriterien vorgeschlagen (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• Sezary Zellen $\geq 1000/\text{mm}^3$	

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• eine CD4/CD8-Ratio ≥ 10, sowie der Anteil CD4/CD7-negativer Zellen $>40\%$• erhöhte Lymphozytenzahl im peripheren Blut sowie der Nachweis eines T-Zell-Klons mittels der Southern Blot oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Technik• Nachweis chromosomaler Aberrationen des T-Zell-Klons <p>2. 3. Antikörper-gegen CCR4</p> <p>Mogamulizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, defucosylierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen CCR4. CCR4 wird von unterschiedlichen Populationen von aktivierten T-Lymphozyten exprimiert, unter anderem von regulatorischen T-Zellen und bestimmten Typ-2-T-Helferzellen sowie malignen T-Zellen bei CTCL (4). Für Mogamulizumab wurde in präklinischen Studien <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> nachgewiesen, dass dessen Bindung an CCR4 auf der Oberfläche der T-Lymphozyten ADCC auslöst (5). Zudem zeigten diese Studien, dass die Struktur der an das IgG1 gebundenen Oligosaccharide die Bindung des Antikörpers und damit die Aktivierung der ADCC beeinflussen kann (6). Mogamulizumab ist</p>	

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bisher der erste monoklonale Antikörper, der in Europa für die Therapie kutaner Lymphome zugelassen ist (7).</p> <p>3. Grundlagen: Therapie kutaner Lymphome</p> <p>Die Therapie kutaner Lymphome ist stadien- sowie enitätäenabhängig (2,3, 7). CTCL lassen sich bei Patienten in frühen Stadien häufig längerfristig zufriedenstellen kontrollieren, während Patienten in fortgeschrittenen Stadien in der Regel schnell Rezidive entwickeln und das Erreichen einer dauerhaften Krankheitskontrolle eine große Herausforderung darstellt. Mit zunehmender Krankheitsschwere sinkt die Remissionsdauer trotz Behandlungseskalation und die Abstände zwischen den Therapielinien werden kürzer. Deshalb zielen die Behandlungen von CTCL-Patienten nach Rezidiven schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen um den fortschreitenden Progress hinauszuzögern (8,9,10). In dieser Situation besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, die zusätzlich Symptomatik und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität verbessern, sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen.</p> <p>Die evidenzbasierte Auswahl geeigneter systemischer Therapien für einen individuellen Patienten ist jedoch schwierig. Bisher fehlten kontrollierte weitgehend randomisierte Vergleichsstudien weitgehend. Die randomisierte, kontrollierte Mavoric-Studie lieferte als eine der wenigen Studien vergleichende Effektivitätsdaten (Mogamulizumab versus Vorinostat) zur systemischen Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (11).</p> <p>3.1.2 mSWAT</p> <p>Der mSWAT ist ein Untersuchungstool zur arztbasierten Beurteilung von Hautveränderungen bei kutanen Lymphomen. Er erfasst sowohl die Größe der befallenen Hautareale (quantitative Beurteilung) als auch die Art der Hautveränderungen (Patch, Plaque oder Tumor; qualitative Beurteilung). Aus den Befunden wird ein Punktwert errechnet, der von 0-400 reichen kann. Das</p>	<p>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.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfahren ist standardisiert und wird als Messmethode von der International Society of Cutaneous Lymphoma sowie European Society of Cancer Research empfohlen (12). Analog hierzu wurde entsprechend der mSWAT in allen randomisierten Studien der letzten bei kutanen Lymphomen angewendet. Die Studiendaten sind damit seit 2009 vergleichbar.</p> <p>3. 1. 3.Nutzen für den CTCL Patienten</p> <p>Die Zulassung von Poteligeo basiert auf der Phase-III-Studie MAVORIC an 372 Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS). Sie erhielten randomisiert entweder Mogamulizumab oder Vorinostat (in Deutschland nicht zugelassen). Vorinostat-Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder inakzeptablen Toxizitäten durften zur Mogamulizumab-Therapie wechseln. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben definiert. Mogamulizumab reduzierte im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie das</p>	<p>unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Morbidität lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Bestimmung des Zusatznutzens von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat ableiten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progressionsrisiko relativ um 47 Prozent: Mit Mogamulizumab behandelte Patienten lebten im Durchschnitt 7,7 Monate ohne Progress, die Patienten der Vorinostat-Gruppe dagegen nur 3,1 Monate. Die Gesamtansprechrare war mit 28,0 Prozent fast sechsmal so hoch wie unter Vorinostat mit nur 4,8 Prozent. Die Ansprechdauer wurde um fünf Monate verlängert (14 versus 9 Monate). Zudem verbesserte Mogamulizumab signifikant die Lebensqualität. Sowohl für Patienten mit MF als auch bei Patienten mit SS bieten die hohen Remissionsraten nach Behandlung mit Mogamulizumab die Möglichkeit eine lange Remissionsdauer sowie eine deutlich verbesserte Lebensqualität (11).</p> <p>3. 1. 4. Schaden für den Patienten</p> <p>Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Studien zu Mogamulizumab waren Pneumonie, Fieber, Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und eitrige Entzündungen der Unterhaut (Phlegmone). Als häufigste Nebenwirkungen traten</p>	<p>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 statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Ausschlag auf. Diese waren zumeist nicht schwerwiegend (Schweregrade 1 oder 2) (11).</p> <p>4. Dossier und Bewertung von Mogamulizumab</p> <p>Bei beiden Lymphom-Entitäten MF und SS wurden in einer randomisierten Phase III Studien, mit definierten Eingangskriterien durchgeführt. Die publizierten Remissionsraten liegen bei beiden Patientengruppen sehr hoch bzw. beim SS höher und länger als die jeder anderen bekannten für CTCL zugelassenen Einzelsubstanz in der jeweiligen Therapiesituation.</p> <p>4. 1. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens.</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zu 5. verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Bewertung durch die DDG/ADO</p> <p>Mogamulizumab stellt ein neues, zielgerichtetes Medikament dar, das eine erhebliche Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten Patienten mit MF bzw. SS gezeigt hat. Vor allem muss die ausgezeichnete Verträglichkeit von Mogamulizumab gesehen werden, die bei intensiv vorbehandelten Patienten nur zu sehr wenigen schweren Toxizitäten führte. Die ambulant durchführbare Therapie ist für die Patienten ein weiteres Element der Lebensqualität. Damit stellt Mogamulizumab aus Sicht der ADO/DDG ein innovatives neues Medikament dar, das in der zugelassenen Indikation eine erhebliche Erweiterung unseres therapeutischen Arsenal darstellt.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie MAVORIC vor, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen, insgesamt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erlauben.</p> <p>Weiterhin verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns sowie des kurzen Beobachtungszeitraums infolge geringer Rücklaufquoten.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In Abschnitt 5 der Nutzenbewertung (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) schränkt der G-BA die Arztgruppen, die zur Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab berechtigt sind, auf „Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie“ ein.</p> <p>Diese Einschränkung teilt die ADO/DDG nicht! Die teilnehmenden Ärzte der Mavoric-Zulassungstudie waren überwiegend Fachärzte für Dermatologie und Venerologie. Zudem sind die Mandatsträger</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: ADO DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und die Mehrzahl der Autoren nationaler als auch internationaler Leitlinien zu kutanen Lymphomen überwiegend Fachärzte für Dermatologie und Venerologie mit Spezialisierung auf die Dermatoonkologie (9,10). Dies entspricht in Deutschland auch der Versorgungspraxis – analog zur Behandlung des malignen Melanoms – wo die Mehrzahl der Patienten von – in der Dermatoonkologie spezialisierten - Hautärzten behandelt werden.</p> <p>Die anwendungsberechtigten Ärztegruppen sollte neben den Fachärztinnen und -ärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie die Fachärzte für Dermatologie und Venerologie erfassen bzw. allgemein analog der Fachinformation für Mogamulizumab „Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab darf nur durch in der Therapie mit Patientinnen und Patienten mit Krebs erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen“ gehalten werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
2. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):662-8
3. Vonderheid [EC](#), Bernengo [MG](#), [Burg G](#) et al (2002) Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. [J Am Acad Dermatol](#) Jan;46(1):95-106.
4. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS (2002): Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*; 119(6):1405-10.
5. Wu XS, Lonsdorf AS, Hwang ST (2009): Cutaneous T-cell lymphoma: roles for chemokines and chemokine receptors. *J Invest Dermatol*; 129(5):1115-9.
6. Ni X, Jorgensen JL, Goswami M, Challagundla P, Decker WK, Kim YH, et al. (2015):Reduction of regulatory T cells by Mogamulizumab, a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with aggressive/refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Clin Cancer Res*; 21(2):274-85.
7. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
8. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016 - Teil 2: Therapie und Nachsorge (ICD10 C82 - C86).*J Dtsch Dermatol Ges.* 2018 Jan;16(1):112-123
9. Hughes CFM, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015;125(1):71-81.
10. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114(20):4337-4353.
11. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1192-1204.
12. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-2607.

5.6 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Datum	6. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Mogamulizumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Dies ist das erste Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Mogamulizumab (Poteligeo®) und das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei kutanen Lymphomen. Mogamulizumab ist zugelassen ab der Zweitlinientherapie von Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary Syndrom. Mogamulizumab hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			G-BA																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-																	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Mycosis fungoides bzw. Sézary Syndrom nach mindestens einer systemischen Therapie ist eingeschränkt, auch weil einige der wirksamen Arzneimittel in der EU nicht zugelassen sind. Empfehlung ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie MAVORIC. 																						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Mogamulizumab führt gegenüber Vorinostat zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ist in beiden Studienarmen mit fast 5 Jahren relativ lang. <p>Mit Mogamulizumab steht jetzt – endlich - eine weitere, wirksame Therapieoption für Patienten mit rezidivierter / refraktärer Mycosis fungoides bzw. mit Sézary Syndrom zur Verfügung. MAVORIC ist die größte, bisher in dieser Indikation durchgeführte, randomisierte Studie. Das im Vergleichsarm eingesetzte Vorinostat ist in der EU nicht zugelassen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen der Haut. Die Inzidenz wird auf ca. 1 Neuerkrankung / 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt. Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Per definitionem manifestieren sich primäre kutane Lymphome zunächst ausschließlich in der Haut, im Unterschied zu den sekundären kutanen Lymphomen, die sich primär nodal oder leukämisch manifestieren [1].</p> <p>Primäre kutane Lymphome haben ein weites klinisches und pathohistologisches Spektrum. 73% gehören zu den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 22% zu den kutanen B-Zell-Lymphomen (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL), der Rest zu weiteren, seltenen Formen.</p> <p>Mycosis fungoides ist das häufigste kutane Lymphom. Immunphänotypisch ist es charakterisiert durch die Expression von CD3 und CD4 bei fehlender Expression von CD8. Molekulargenetisch sind monoklonale TCR-Genumlagerungen nachweisbar. Darüber hinaus kann CD30 auf Zellen der Mycosis fungoides exprimiert werden.</p> <p>Das Sézary Syndrom ist die generalisierte Form der Mycosis fungoides mit Ausschwemmung der monoklonalen CD3+/CD4+ Lymphomzellen in das periphere Blut.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die klinische Symptomatik der kutanen T-Zell-Lymphome ist oft von intensivem Hautjucken (Pruritus), Infektionen und bei fortgeschrittener Erkrankung auch von Allgemeinsymptomen geprägt.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der kutanen T-Zell-Lymphome orientiert sich an der exakten Diagnose, dem Stadium, der Prognose und der klinischen Symptomatik [1]. In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund wie topische Steroide, Phototherapie, lokal applizierte Zytostatika wie BCNU/Chlormethine, lokal appliziertes Bexarotengel oder lokale Immuntherapien wie z.B. Imiquimod. In den Stadien IA, IB, und IIA kann eine Phototherapie mit der Schmalband-UVB (UVB 311nm) oder der PUVA (Psoralen plus UVA) durchgeführt werden. Einzelne Tumore können auch mittels Strahlentherapie behandelt werden.</p> <p>In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden, rekombinatem Interferon-alpha oder Bexaroten [1]. Bexaroten kann als weiteres systemisch wirkendes Medikament empfohlen werden. Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen steht eine extrakorporale Photopherese zur Verfügung, welche ebenfalls mit Interferon alpha, Bexaroten oder Methotrexat kombiniert werden kann.</p> <p>Im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet wurde die Therapie mit Brentuximab Vedotin. Brentuximab Vedotin ist zugelassen für die systemische Behandlung von Patienten mit CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) nach mindestens einer Vortherapie. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie enthielt eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Eingesetzt wurden fast ausschließlich Bexaroten und Methotrexat. Brentuximab Vedotin führte in der Zulassungsstudie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Linderung von Krankheitssymptomen, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [2]</p> <p>Eine in den USA zugelassene Therapie ist der Histon-Deacetylase-Inhibitor Vorinostat [3]. Vorinostat ist in den USA seit Oktober 2006 zur Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms zugelassen. Basis war eine multizentrische Phase-II-Studie bei 74 Patienten nach mindestens zwei systemischen Vortherapien. 30% erreichten eine Remission, die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress betrug 4,9 Monate. Der Antrag auf Zulassung in der EU wurde 2009 vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als weiterer Histondeacetylase-Inhibitor ist Romidepsin in den USA seit November 2009 in dieser Indikation zugelassen. Basis war hier ist eine multizentrische Phase-II-Studie bei 96 Patienten nach mindestens einer systemischen Vortherapie [4]. Die Remissionsrate lag bei 34%, die mediane Remissionsdauer bei 15 Monaten. Die Zulassung für die EU wurde von 2012 von der EMA abgelehnt.</p> <p>Auch der Antimetabolit Pralatrexat ist wirksam. Er wurde im Jahr 2009 von der FDA für die Therapie des rezidierten / refraktären peripheren T-Zell-Lymphoms zugelassen [5]. Grundlage war eine multizentrische Phase-II-Studie bei 115 Patienten. Die Remissionsrate lag bei 29%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 3,5 Monaten. Die EMA lehnte 2012 die Zulassung für die EU ab.</p> <p>Das erste, von der FDA in den USA überhaupt zugelassene Antikörper-Konjugat war Denileukin Diftitox (Ontak®) für Patienten mit CTCL. Basis war eine randomisierte, dreiarmlige Phase-3-Studie, in der 144 Patienten mit CD25+ CTCL für eine von zwei Denileukin-Diftitox-Dosierungen oder Placebo randomisiert wurden [6]. Die Remissionsrate lag bei 44%, die mediane Remissionsdauer bei 4 Monaten. Denileukin Diftitox wurde bereits 1999 von der FDA zugelassen, wird aber seit 2017 aufgrund von produktionstechnischen Schwierigkeiten nicht mehr hergestellt.</p> <p>Wirksam ist auch der Anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab. Allerdings sind höhere Dosierungen mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Empfohlen wird niedrig dosiertes Alemtuzumab. Eine besonders hohe Effektivität wurde bei Patienten mit ausgeprägter Erythrodermie beobachtet [7].</p> <p>Weitere Therapieoptionen bei der fortgeschrittenen, rezidierten/refraktären Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom sind Zytostatika. Dazu gehören z.B. Methotrexat, Gemcitabin [8, 9] oder (liposomales) Doxorubicin [10]. Monochemotherapien sind Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen.</p> <p>Mogamulizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen den C-C-Chemokinrezeptor Typ 4 (CCR4). CCR4 wird von den Lymphomzellen von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom überexprimiert. Mogamulizumab ist bereits seit 2012 in Japan für die Therapie des dort häufig auftretenden Adult T-cell Leukemia-lymphoma (ATL) zugelassen.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Jetzt wurde die Therapie mit Mogamulizumab als Monotherapie gegenüber Vorinostat bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen nach mindestens einer systemischen Vortherapie verglichen. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Mogamulizumab ab der Zweitlinientherapie des kutanen T-Zell-Lymphoms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientenpopulation</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kim, 2018 [11], Dossier</td> <td>Mycosis fungoides, Sézary Syndrom, Stadium IB-IVB, >1 systemische Vortherapie</td> <td>Vorinostat</td> <td>Mogamulizumab</td> <td>372</td> <td>3,8 vs 23,1⁶ p = 0,0004</td> <td>3,8 vs 6,7 0,64⁷ p = 0,0007</td> <td>58,4 vs 57,2 1,10 n. s.⁸</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Patientenpopulation	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	Kim, 2018 [11], Dossier	Mycosis fungoides, Sézary Syndrom, Stadium IB-IVB, >1 systemische Vortherapie	Vorinostat	Mogamulizumab	372	3,8 vs 23,1 ⁶ p = 0,0004	3,8 vs 6,7 0,64 ⁷ p = 0,0007	58,4 vs 57,2 1,10 n. s. ⁸	
Erstautor / Jahr	Patientenpopulation	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)											
Kim, 2018 [11], Dossier	Mycosis fungoides, Sézary Syndrom, Stadium IB-IVB, >1 systemische Vortherapie	Vorinostat	Mogamulizumab	372	3,8 vs 23,1 ⁶ p = 0,0004	3,8 vs 6,7 0,64 ⁷ p = 0,0007	58,4 vs 57,2 1,10 n. s. ⁸											
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Rate partieller und kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p>																		

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Mogamulizumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da Bexaroten häufig in der Erstlinie der Systemtherapie eingesetzt wird und Interferon alpha aufgrund der Marktrücknahme nicht mehr zur Verfügung steht, sind die zugelassenen Optionen begrenzt. Brentuximab Vedotin (für die Untergruppe der CD30 positiven kutanen T-Zell Lymphome) oder verschiedene Zytostatika einschliesslich Methotrexat, Gemcitabin oder Doxorubicin sind möglich, allerdings ist dazu die Datenlage begrenzt. Auch Vorinostat ist eine Option. Der Histondeacetylase-Inhibitor wird auch in Deutschland eingesetzt, ist aber formal nicht in der EU zugelassen. Eine weitere Option ist Romidepsin, ebenfalls in der EU nicht zugelassen. Bei einigen Patienten wurde in der Vergangenheit auch Denileukin Diftitox eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4.2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist MAVORIC, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 372 Patienten nach mindestens einer systemischen Vortherapie. In MAVORIC wurden Patienten nach mindestens einer systemischen Vortherapie eingeschlossen. Mogamulizumab wurde intravenös, Vorinostat täglich oral gegeben. Das Patientenkollektiv setzte sich folgendermaßen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fungoides 204 Patienten (56%) 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie MAVORIC vor, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Sézary Syndrom 168 Patienten (44%)</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p> <p>Letzter Datenschnitt bei Studienende war am 2. März 2019.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Das Gesamtüberleben gehörte zu den patientenrelevanten, explorativen Endpunkten von MAVORIC. Mogamulizumab führte nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Eine bei Erstauswertung im Jahr 2016 angedeutete Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit hat sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nicht bestätigt.</p>	<p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Es wurde durch Mogamulizumab gegenüber Vorinostat im Median um 2,9 Monate verlängert (HR 0,64).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Mogamulizumab gegenüber der Kontrolltherapie vor.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression in den Kompartimenten Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate unter Mogamulizumab lag bei 23,1% und damit um ein Mehrfaches oberhalb dem Kontrollarm.</p>	<p><i>Kutane Symptomatik - Vollständiges Ansprechen der Haut</i></p> <p>Das vollständige Ansprechen der Haut war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß mSWAT. Die Erfassung erfolgte vom Prüfarzt zu Baseline</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 eingestuften vollständigen Ansprechens der Haut als patientenrelevant bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Ansprechen der Haut</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Einschätzung der kutanen Krankheitslast Auswertungen gemäß mSWAT vorgelegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bezüglich der verwendeten Gewichtungsfaktoren adressieren. Diese bestätigen den vorliegenden positiven Effekt von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen werden zu können.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden ItchyQoL, Likert-Skala, EQ-5D-3L VAS, Skindex-29 und FACT-G eingesetzt.</p> <p>Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Gesamtwertes war unter Mogamulizumab länger als unter Vorinostat. In der Likert-Skala zur subjektiven Bewertung des Pruritus zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wie auch im EQ-5D.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Skindex-29 war unter der Therapie mit Mogamulizumab signifikant geringer als unter Vorinostat.</p> <p>Auch im FACT-G war die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtwertes signifikant geringer unter Mogamulizumab als unter Vorinostat bei Annahme eines MID von 8 Punkten. Bei einem MID von 10 Punkten war der Unterschied nicht statistisch signifikant.</p>	<p><i>Kutane Symptomatik - Pruritus-NRS</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eingeschätzten Untersuchung zur klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung, basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vergleichende Analyse vorhanden sind. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Zyklus 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik - Symptomdomäne des Skindex-29</i></p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.</p> <p>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.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zu Zyklus 1 herangezogen, die auf ausreichen 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Werten die Grundannahme des MMRM-Modells – missing at random – nicht erfüllt ist.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>ItchyQoL</i></p> <p>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.</p> <p>Für die Bewertung des ItchyQoL liegen derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmensvorgelegten Responderanalysen sind, aufgrund der als nicht ausreichend valide eingeschätzten Untersuchung zur klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung, basierend auf verteilungsbasierten Verfahren, nicht verwertbar.</p> <p>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.</p> <p>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),</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Skindex-29</i></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz im Gesamtscore sowie in der Einzeldomäne „Funktion“ kein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>FACT-G</i></p> <p>Der tumorerkrankungsspezifische Fragebogen FACT-G besteht aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit.</p> <p>In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-G Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Zur Beurteilung der Relevanz des</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag in der publizierten Studie bei 41% im Mogamulizumab- und ebenfalls bei 41% im Vorinostat-Arm, im Dossier bei 46,7% im Mogamulizumab- und bei 47,3% im Vorinostat-Arm. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Mogamulizumab waren Infusionsreaktionen, Fieber und Gewichtszunahme. Die Rate belastender Nebenwirkungen war unter Mogamulizumab niedriger als unter Vorinostat.</p>	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.
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Es werden positive Effekte zugunsten von Mogamulizumab bei Parametern der Lebensqualität und bei der Reduktion von schweren unerwünschten Ereignissen konstatiert. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Es gibt in Deutschland fast keine zugelassenen Arzneimittel für die systemische Therapie der rezidivierten / refraktären Mycosis fungoides bzw. des Sézary Syndroms. Ausnahme sind kutane T-Zell-Lymphome mit Expression von CD30. Insofern ist die randomisierte Studie MAVORIC zur Wirksamkeit von Mogamulizumab bei Patienten ab der Zweitlinientherapie sehr willkommen. Sie zeigt gegenüber Vorinostat eine Steigerung der Remissionsrate, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ist in beiden Studienarmen mit fast 5 Jahren relativ lang, verglichen mit der medianen progressionsfreien Überlebenszeit von einigen Monaten.</p> <p>Die beiden entscheidenden Fragen sind:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Wir empfehlen eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dazu gehört auch Vorinostat. Die Histondeacetylase-Inhibitor wird auch in Deutschland eingesetzt, ist aber formal nicht in der EU zugelassen. Eine weitere Option ist Romidepsin, ebenfalls in der EU nicht zugelassen. Bei einigen Patienten wurde in der Vergangenheit auch Denileukin Diftitox, Brentuximab Vedotin oder Alemtuzumab eingesetzt. Mangels zugelassener und wirksamer Alternativen werden in Deutschland auch Zytostatika eingesetzt. Die Wirksamkeit ist begrenzt, die Nebenwirkungsrate relativ hoch.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie MAVORIC vor, in der Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen wurde.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom sind vor allem durch die Hautsymptomatik schwer beeinträchtigt. Pruritus und Infektionen stehen im Vordergrund, und dominieren oft den gesamten Lebensalltag, und führen aufgrund der sichtbaren Stigmatisierung auch zu sozialer Isolation. Deshalb steht bei diesen Patienten neben einer möglichen Verlängerung der Überlebenszeit vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität an erster Stelle. Das wird durch Mogamulizumab in mehreren Parametern erreicht.</p> <p>Mit Mogamulizumab steht jetzt eine zugelassene, wirksame Therapieoption für Patienten mit rezidivierender / refraktärer Mycosis fungoides bzw. mit Sézary Syndrom zur Verfügung.</p>	<p>eingesetzte Komparator Vorinostat den Versorgungsstandard in Deutschland nicht abbildet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>trotz der relevanten Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen, insgesamt eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erlauben.</p> <p>Weiterhin verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns sowie des kurzen Beobachtungszeitraums infolge geringer Rücklaufquoten.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

1. S2k Leitlinie Kutane Lymphome, Update 2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027l_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10-verlaengert.pdf
2. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al.: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 390:555-566, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)
3. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al.: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 25: 3109-3115, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.2434](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.2434)
4. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al.: Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 28: 4485-4491, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.9066](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.9066)
5. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al.: Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol 29: 1182-1189, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.29.9024](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.9024)
6. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al.: Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 28: 1870-1877, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.26.2386](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2386)
7. Watanabe R, Teague JE, Fisher DC, et al.: Alemtuzumab therapy for leukemic cutaneous T-cell lymphoma: diffuse erythema as a positive predictor of complete remission. JAMA Dermatol 150: 776-779, 2014. DOI: [10.1001/jamadermatol.2013.10099](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.10099)
8. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al.: Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 104: 2437-2441, 2005. DOI: [10.1002/cncr.21449](https://doi.org/10.1002/cncr.21449)
9. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al.: Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 7: 51-58, 2006. DOI: [10.3816/CLM.2006.n.039](https://doi.org/10.3816/CLM.2006.n.039)
10. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al.: Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 98:993-1001, 2003. DOI: [10.1002/cncr.11593](https://doi.org/10.1002/cncr.11593)
11. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L et al.: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 19:1192-1204, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30379-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30379-6)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Mogamulizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2020
von 11.04 Uhr bis 12.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Kyowa Kirin GmbH:**

Herr Dr. Döß
Herr Dr. Jadasz
Herr Zech
Herr Dr. Kuklan

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda GmbH:**

Herr Dr. Granold
Herr Dr. Petschulies

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Herr Prof. Dr. Assaf

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Herling

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:04 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir fangen sofort an. Ich muss aber zuerst einmal fragen: Können Sie mich alle verstehen?

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zumindest hören!)

– Wunderbar. Das ist sehr gut. Damit ist der Tontest erfolgreich und wir können gleich anfangen.

Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer zweiten Anhörung heute Morgen gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Mogamulizumab. Wir haben eine Anhörung zur G-BA-Nutzenbewertung vom 15. September 2020. Zu dieser Nutzenbewertung haben Stellung genommen Kyowa Kirin als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, die Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Takeda, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA. Herr Professor Hecken hat sich leider infolge der Pandemie in Quarantäne begeben müssen. Er erfreut sich bester Gesundheit, aber die Quarantäne bedingt, dass er die Sitzung heute selbstverständlich nicht leiten kann und ich ihn vertreten muss. Da wir auch in der Videokonferenz ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Deshalb bitte ich Sie, sich kurz zu melden. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Dr. Döβ, Herr Dr. Jadasz, Herr Zech und Herr Dr. Kuklan anwesend sein, ja, von der ADO und der DDG Herr Professor Weichenthal und Herr Professor Assaf, von der DGHO Herr Dr. Herling und Herr Professor Wörmann, ja, von Takeda Herr Dr. Granold und Herr Dr. Petschulies, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Wer macht den Anfang von Ihnen? – Herr Dr. Döβ, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Döβ (Kyowa Kirin): Ich übernehme kurz die Einleitung, Herr Zahn. – Vielen Dank für die einleitenden Worte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Döβ, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Döβ (Kyowa Kirin): Vielen Dank noch mal für die einleitenden Worte und die Gelegenheit zur Stellungnahme sowie dafür, auf unser Produkt Mogamulizumab einzugehen und weitere Erläuterungen im Kontext der frühen Nutzenbewertung zu geben.

Ich möchte kurz mein Team vorstellen. Wir haben hier virtuell Herrn Dr. Janusz Jadasz aus der Medizinabteilung, Herrn Immo Zech aus der Abteilung Market Access und Herrn Dr. Jonas Kuklan, der uns tatkräftig bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Axel Döβ, ich leite den Bereich Market Access bei Kyowa Kirin. – Ich möchte jetzt an meinen Kollegen, Herrn Zech, übergeben, der weitere Details erläutern wird.

Herr Zech (Kyowa Kirin): Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute zu Mogamulizumab in der Indikation von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, sprechen zu können.

Im Folgenden möchte ich kurz auf die Erkrankung selbst eingehen, die Studienlage erörtern und dann die aus unserer Sicht drei wesentlichen Punkte mit Ihnen diskutieren. Diese sind die Krankheitslast der betroffenen Patienten, das Ansprechen in der Haut und das verwendete Messinstrument mSWAT, und als letzten Punkt möchte ich die Wichtigkeit der Blutbeteiligung hervorheben.

Erstens: Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom gehören zu den kutanen T-Zell-Lymphomen und sind durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, insbesondere schwere Hauttumore und Läsionen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Die Patienten durchlaufen viele Behandlungszyklen oder werden mit Behandlungen konfrontiert, die zuvor fehlgeschlagen sind, was eine erhebliche Belastung für die Betroffenen bedeutet. Patienten in fortgeschrittenen Stadien haben nach der ersten systemischen Therapie nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Therapie erfolgt meist von spezialisierten Dermatologen in zertifizierten Hauttumorzentren. Die Prognose des Sterberisikos wird durch das Ausmaß der Beteiligung aller Kompartimente der Krankheit Haut, Blut, innere Organe und Lymphknoten beschrieben.

In der MAVORIC-Studie wurde unser monoklonaler humanisierter Antikörper Mogamulizumab getestet. Es handelt sich um einen Anti-CCR4-Antikörper. Dieser erkennt die maligne T-Zelle, da diese den Chemokinrezeptor 4 überexprimiert. Mogamulizumab bindet an die maligne T-Zelle und den körpereigenen NK-Zellen. Hierdurch wird die maligne T-Zelle zerstört. In der randomisierten offenen multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie wurde die überlegene Wirksamkeit von Mogamulizumab gegenüber dem Studienkomparator Vorinostat nachgewiesen. Die EMA erteilte im November 2018 die Marktzulassung.

Mit 372 Patienten handelt es sich bei der MAVORIC-Studie um die bisher größte in den Indikationen von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom. Die Ergebnisse, die wir bereits im Dossier dargestellt haben, sind, dass das progressionsfreie Überleben unter Mogamulizumab doppelt so hoch ist wie unter dem Studienkomparator, die signifikanten Vorteile von Mogamulizumab in den Endpunkten Gesamtansprechen, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Die Gesamtansprechrates über alle Kompartimente war unter Mogamulizumab sechsmal höher im Bereich der Lebensqualität, und wir haben für die Endpunkte Skindex 29, FACT G und ItchyQoL einen signifikanten Vorteil für Mogamulizumab gezeigt. Mogamulizumab weist darüber hinaus ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil auf. Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen in dieser Indikation wurde das Sicherheitsprofil von der EMA als nicht schwerwiegend genug eingestuft, um eine Begrenzung der Behandlungsdauer zu rechtfertigen.

Als zweiten Punkt möchte ich gerne auf das Ansprechen der Haut zurückkommen. Die Gesamtansprechrates in der MAVORIC-Studie setzt sich aus vier Kompartimenten zusammen: Haut, Blut, innere Organe und Lymphknoten. Der hieraus resultierende Global Response Score bildet aus unserer Sicht die Morbidität der Krankheitslast ab. Die Veränderung im Blut wurde mittels Durchflusszytometrie gemessen, die Veränderung der Haut via mSWAT und die Veränderungen in den inneren Organen und den Lymphknoten mittels CT. Die Methodik entspricht dabei dem international anerkannten Vorgehen bei kutanem Lymphom und den deutschen Leitlinien.

In allen vier Kompartimenten konnte übergreifend ein Vorteil für Mogamulizumab gegenüber dem Studienkomparator gezeigt werden. Besonders die Hautsymptomatik ist direkt für den Patienten relevant; dies bestätigt unter anderem auch der G-BA. Das verwendete

Messinstrument, der mSWAT, berücksichtigt hierbei zum einen die Ausdehnung der Läsion auf der Haut und zum anderen deren Intensität. Verknüpft stellen beide Parameter einen Gesamtscore der Hautbeteiligung dar. Dieser zeigt direkt die Lebensqualität der Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, da davon auszugehen ist, dass, je weiter die Hautbeteiligung fortgeschritten ist, die Einschnitte in den Alltag der Patienten größer werden. Um die Ergebnisse aus der MAVORIC-Studie zu bestätigen, haben wir in unserer Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse eingebracht. Diese basiert auf der Hautbeteiligung wie der Body-Surface-Area und bestätigt das Ergebnis der im Dossier dargestellten Primäranalyse. Gemäß dieser Erhebung des Endpunktes auf der Grundlage der prozentualen Body-Surface-Area hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase 23 Patienten im Vorinostat-Arm und fast dreimal so viel, nämlich 64 Patienten, im Mogamulizumab-Arm auf die jeweilige Therapie angesprochen.

Somit ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem Hazard Ratio von 0,51 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mogamulizumab. Die Feststellung einer Progression in der Studie MAVORIC ist auf Grundlage der von allen maßgeblichen internationalen Fachgesellschaften konsentierten Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens bei CTCL erfolgt. – Dies ist mein dritter Punkt.

Diese Kriterien bilden den Krankheitsverlauf in allen von der Krankheit betroffenen Kompartimenten ab und liefern so ein umfassendes Bild des Therapieerfolges. Insbesondere berücksichtigt dieses sogenannte Global Composite Response auch das Kompartiment Blut für die Feststellung einer Krankheitsprogression. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass das Ausmaß der Blutbeteiligung ebenso wie das Ausmaß der Beteiligung von inneren Organen und Lymphknoten ein maßgeblich prognostischer Faktor für Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom ist. Aufgrund dieser Tatsache ziehen Progressionen, die auf der Grundlage von Befunden in diesen Kompartimenten diagnostiziert werden, meist einschneidende therapeutische Maßnahmen nach sich. Die auf diese Weise diagnostizierten Progressionen sind daher als unmittelbar patientenrelevante Ereignisse zu bewerten. Studien zur Stadienerteilung bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom zeigen, dass die Beteiligung des Blutes in allen Stadien der Erkrankung ein einschneidender prognostischer Faktor für die zukünftige Krankheitsentwicklung ist. In einem amerikanischen Register wurden 1 500 Patienten über alle Stadien hinweg untersucht. Die Studie ergab, dass das Risiko, zu versterben, bei Patienten mit einer Blutbeteiligung um etwa das Fünffache gegenüber Patienten ohne Blutbeteiligung erhöht ist. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der Blutbeteiligung, aus der sich oftmals direkt die Notwendigkeit einer Therapieeskalation ergibt, ist die Ansprechrate im Kompartiment Blut trotz labormedizinischer Erhebung ein patientenrelevanter Endpunkt.

Ich fasse kurz zusammen: Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom stellen Erkrankungen dar, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten in hohem Maße über die Erkrankungsdauer verschlechtern. Eine Behandlungsstrategie muss daher möglichst alle aufgeführten Entitäten berücksichtigen, um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Grundlage einer sinnhaften Strategie ist dabei die Berücksichtigung nicht nur der offensichtlich betroffenen Kompartimente wie der Haut, sondern alle erwähnten befallenen Kompartimente, wie oben aufgeführt, insbesondere Blut, Lymphknoten und innere Organe. Daher muss es das Ziel sein, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung aller Kompartimente durchzuführen, um eine langfristige Stabilisierung zu erreichen. Diese patientenindividuellen

Therapieoptionen haben nun mit unserem Wirkstoff Mogamulizumab eine signifikante und spezifische Erweiterung erfahren.

Ich bedanke mich vielmals für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns, die genannten Punkte gemeinsam mit Ihnen zu diskutieren. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zech, für Ihre Ausführungen. – Ich habe gleich zwei Fragen an die Kliniker. Der Zulassungsantrag von Vorinostat wurde 2009 zurückgezogen, da der Nutzen des Wirkstoffes nicht die Risiken überwog. In den USA ist Vorinostat für kutane T-Zell-Lymphome nach zwei systemischen Vortherapien allerdings zugelassen. Welchen Stellenwert messen Sie Vorinostat in der Versorgung in Deutschland bei? – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage: Wie wird Mogamulizumab im Vergleich zum derzeitigen Behandlungsstandard in Deutschland eingeschätzt, insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten und das Nebenwirkungsprofil? – Das sind meine beiden Fragen, die sich an die Kliniker richten. Wer kann das beantworten? – Herr Professor Assaf, bitte.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO, DGG): Zur ersten Frage: Wie gesagt, ist Vorinostat in Europa nicht zugelassen, von daher haben wir wenig Erfahrung im klinischen Alltag, was Vorinostat betrifft. Ich habe damals als Oberarzt in der Charité mit dieser Substanz im Rahmen einer klinischen Studie gearbeitet, die in der Tat ein gewisses Ansprechen von knapp 30 Prozent zeigte. Allerdings hat es auch ein gewisses Nebenwirkungsprofil, weshalb es in Europa nicht zugelassen wurde, ebenso wie ein anderer HDAC-Inhibitor, der in den USA zugelassen ist, das ist Romidepsin. Von daher können wir aus der klinischen Routine zu Vorinostat selbst in Deutschland wenig sagen. Bei den Kollegen in den USA wird das routinemäßig eingesetzt. Es gehört zu den Firstline-Medikamenten, insbesondere bei Patienten, die eine Blutbeteiligung haben. Es wird dort als ein guter Kooperationspartner mit anderen Systemtherapien oder auch Licht- oder Strahlentherapien angewendet und hat nach über zehn Jahren der Zulassung nach wie vor einen hohen Stellenwert. Es ist generell der erste HDAC-Inhibitor, der überhaupt zugelassen worden ist und dann bei der Indikation kutane Lymphome. Von daher kann ich nur über die Erfahrungen berichten, die die Kollegen in den USA haben, weil es dort, wie gesagt, zu den Firstline-Therapien gehört.

Zu Ihrer zweiten Frage: Die Lebensqualität der Patienten wird primär durch den Tumor bedingt, und zwar sowohl durch die Tumorzellen, die in der Haut sind, als auch durch die, die im Blut sind. Die zirkulieren, und eine hohe Tumoralast ist mit einer höheren Aktivität der Erkrankung, mit einer höheren Symptomatik verbunden. Das heißt, gerade bei den Patienten mit kutanen Formen ist es primär mit Juckreiz, mit Sekundärinfektionen der Haut, mit Fatigue, mit Schlafstörungen verbunden. Somit gibt es eine direkte Korrelation der Tumoralast in der Haut und im Blut, nicht nur zur Prognose, wie Herr Zech gesagt hat, sondern auch zur Tumoralast. Die MAVORIC-Studie mit einer Größe von 372 Patienten ist, wie erwähnt, die größte Studie überhaupt, die wir bisher bei kutanen T-Zell-Lymphomen hatten. Die Daten zeigen, dass man eine Verbesserung in der Haut hat, insbesondere aber im Blut. Die Auswertung der Lebensqualität aus Skindex 29 zeigt auch eine Verbesserung.

Was das Nebenwirkungsprofil betrifft, ist es ein Medikament primär basierend auf den Studien bzw. initialer eigener Erfahrung, die wir in den letzten Monaten in Deutschland sammeln durften. Das Medikament ist seit dem 15. Juni dieses Jahres verfügbar. In den Kliniken in Deutschland sind bisher über 40 Patienten behandelt worden. Da scheinen sowohl die

eigenen Erfahrungen als auch die der Kollegen weitgehend mit denen aus den Studien übereinzustimmen. Das heißt, es ist recht gut verträglich. Es kommen häufiger Soforttypreaktionen vor, das heißt infusionsbedingte Nebenwirkungen, die aber recht einfach handhabbar sind bzw. die wir von anderen Antikörpertherapien bei den kutanen Lymphomen oder anderen dermatoonkologischen Therapien wie zum Beispiel Immuntherapien bei malignem Melanom gewohnt sind. Arzneimittelreaktionen sind in der MAVORIC-Studie auch beschrieben. Diese sind vereinzelt vorgekommen, aber auch das ist etwas, was ein Dermatoonkologe von den anderen medikamentösen Tumortherapien gewohnt ist und was gut händelbar ist. Die Patienten werden alle ambulant behandelt und sind damit gut zu managen. Basierend auf dem molekularen Mechanismus der Wirkung von Mogamulizumab als Chemokinrezeptor-4-Antikörper haben wir von vornherein sowohl in der Studie als auch im klinischen Alltag vermieden, Patienten damit zu behandeln, die schon eine Knochenmarktransplantation hatten. Das ist eine Einschränkung, bei der es eine gewisse Warnung gibt, weil diese Patienten möglicherweise durch die Verringerung der benignen CCR-4-positiven T-regulatorischen Zellen doch zu einer Verstärkung oder Induktion einer GVD kommen könnten, sodass wir diese Patienten bisher ausgenommen und zu diesem kleinen Patientenkollektiv keine klinischen Erfahrungen haben. – Dies von meiner Seite. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Es haben sich zwei weitere Kliniker zu Wort gemeldet, Herr Wörmann und Herr Weichenthal. – Zunächst Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich darf, würde ich gern Herrn Weichenthal den Vortritt lassen. Das hatten wir im Vorfeld so abgesprochen. Wäre das okay für Sie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich. – Herr Professor Weichenthal, dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO, DGG): Vielen Dank. – Ich würde gerne ergänzen, weil Ihre Frage eine sehr generelle Frage war: Welchen Stellenwert hat Mogamulizumab gegenüber den Therapiestandards? Das ist eine Frage, die in diesem Gremium generell eine große Rolle spielt. Der Punkt ist und das wollte ich gerne anbringen: Anders vielleicht als bei anderen onkologischen Entitäten gibt es für das Spektrum der Erkrankungen, die in den Eingangsstatements beschrieben wurden, nicht den Therapiestandard. Das heißt, wir haben hier ein sehr heterogenes, buntes Krankheitsbild von Patienten, die überwiegend ein eher chronisches Bild haben. Das heißt, einmal von dem oberen Rand oder unteren Rand der aggressiven Sézary-Syndrome abgesehen, sind es Patienten, die über Jahre, teils über Jahrzehnte behandelt werden, da es sich bei der Mycosis fungoides primär um ein niedrig malignes T-Zell-Lymphom handelt, das wir in aller Regel nicht kurativ behandeln können. Insofern muss ich sagen: Wenn ich das typische Patientenkollektiv bei uns, bei Herrn Assaf und überall sehe, dann haben wir ein ganzes Bündel von prinzipiellen Therapiemaßnahmen. Das geht von äußerlichen Therapien, Fotochemotherapien, also Bestrahlung mit UVA und einem entsprechenden Fotosensibilisator, bis hin zu konventionellen Chemotherapien, die dort gegeben werden.

Unter dem, was wir als Standard betrachten, befinden sich spezifisch zugelassene Alternativen. Das ist zum einen das Bexaroten, ein RXR-spezifisches Retinoid, bis heute an sich das Interferon, das aber in der konventionellen Form von den Herstellern mittlerweile

leider komplett vom Markt genommen ist, und auch das Adcetris, das heißt, das CD-30-gebundene Zytostatikumkonjugat, das bei CD-30-positiver Mycosis fungoides eingesetzt werden kann. Wenn ich mir dieses Spektrum und die Indikationen anschau, in denen diese Therapieoptionen gezogen werden, muss ich sagen, ist das Mogamulizumab an sich eine sehr willkommene Bereicherung dieses Spektrums, weil wir beim Sézary-Syndrom keine guten systemischen Optionen haben, das heißt in der Form mit dem Blutbefall. Dort sehe ich insbesondere Riesenvorteile durch dieses Medikament, sodass ich davon ausgehe, dass sich in der klinischen Routine beim Sézary-Syndrom über kurz oder lang dies hier als bevorzugte Firstline-Option schlagen wird, weil auch die Ansprechdauer im Blut neben der Ansprechrate und der Besserung der klinischen Symptomatik an sich durch andere Verfahren wirklich nicht getoppt wird.

Bei der Mycosis fungoides ist das differenzierter zu sehen. Da muss man sagen, schlägt sich das Mogamulizumab insbesondere deshalb gut, weil das Nebenwirkungsspektrum tatsächlich recht günstig ist. Das heißt, ob es dort als bevorzugte Variante in der ersten, zweiten oder dritten Linie zum Tragen kommen wird, lässt sich im Moment nicht abschätzen. Dort ist es so, dass viele Patienten nach Erstlinie oder Zweitlinie binnen einem, binnen zwei oder auch mal drei Jahren weitere Therapieoptionen benötigen. Insofern ist das für uns eine wirkliche Bereicherung, und ich gehe davon aus, dass in dieser Population, die hier infrage steht, über kurz oder lang ein Großteil dieser Patienten mit Mogamulizumab behandelt werden wird, ob in der ersten, zweiten oder dritten Linie sei bei diesem Kollektiv einmal dahingestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Es liegen jetzt zwei Wortmeldungen vor: Frau Müller und dann Frau Pitura. – Herr Wörmann erst noch, Entschuldigen Sie bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es geht hier auch um die Systematik der Methodenbewertung und dessen, was sie machen. Ich glaube, der erste Punkt ist der, den Herr Assaf und Herr Weichenthal vorgegeben haben: Was wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn es kein Orphan Drug wäre? Das ist für Sie ein methodisches Thema. Es ist für uns auch ein inhaltliches Thema, weil genau diese Entscheidung bei jedem Patienten zu treffen ist. Ich glaube, wir würden hier formulieren: Es ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Ich sage das auch deshalb, weil wir zum Beispiel noch im letzten Jahr für einen Patienten von uns Vorinostat aus den USA importiert haben, weil es das geeignete Medikament zu sein schien; insofern gibt es das auch. Aber ich glaube, genau wie Herr Weichenthal es gesagt hat: Es gibt eine Reihe von Zytostatika, die wirksam sind, die mit einem nicht freundlichen Nebenwirkungsspektrum eingesetzt werden. Das heißt, der eine Punkt wäre Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes patientenindividuell, dann haben Sie jetzt die große Aufgabe, zu sagen, ob Sie Vorinostat mit mangelnder Zulassung in Europa darunter rechnen dürfen oder nicht.

Der zweite für uns, glaube ich, kritischere Punkt ist: Was ist der relevante Endpunkt bei diesen Patienten? Die beiden Kollegen, gerade Herr Weichenthal, haben darauf hingewiesen, die Patienten leben lange. Sie haben in den Kurven des Dossiers gesehen, dass die Überlebensrate auch nach Jahren sehr hoch ist, weil es sich um ein chronisches Lymphom handelt, eine chronische Erkrankung, die wir nicht kurativ angehen können, aber die Patienten sterben nicht kurzfristig an dieser Erkrankung. Das heißt, die relevanten Endpunkte von uns wären hier progressionsfreies Überleben. Herr Zech hat eben wortreich darauf hingewiesen, welche Optionen es gibt. Ich persönlich glaube, dass bei diesen Patienten die Symptomlast

mindestens so hoch zu werten ist. Nicht zufällig ist hier zum Beispiel der Itchy-QoL-Score verwendet worden. Ich glaube, ich kenne bisher keine einzige Nutzenbewertung, in die Hautjucken als ein kritischer Endpunkt mit einer eigenen Bewertung aufgenommen wurde, und das ist bei diesen Patienten genau richtig, weil sie in ihrem sozialen Leben, in diesem Falle durch Hautjucken, völlig beeinträchtigt sind. Es ist für manche ein schwer auszuhaltendes Leiden. Deshalb würde ich von meiner Seite bei den Endpunkten sehr hoch die Verbesserung der Lebensqualität ansetzen, fast noch höher als Verbesserung von Laborwerten. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller bitte und dann Frau Pitura.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Herr Wörmann und seine Vorredner haben schon vieles von dem adressiert, was ich fragen wollte. Aber ich hätte doch noch einmal etwas – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, wir können Sie im Moment nicht hören.

Frau Dr. Müller: Sie können mich nicht hören?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Können Sie es vielleicht noch mal versuchen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können Sie hören.

Frau Dr. Müller: Sie hören mich nicht, Herr Zahn? Jetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Doch, jetzt höre ich Sie wieder.

Frau Dr. Müller: Okay. – Gut, dann fange ich noch mal an. Also das, was ich fragen wollte, ist eigentlich eine Präzisierung zu der Frage, die Herr Zahn am Anfang gestellt hat – Herr Wörmann ist schon teilweise darauf eingegangen –: Was wäre die zweckmäßige Vergleichstherapie, und inwiefern ist Vorinostat in dem Anwendungsgebiet ein geeigneter Komparator? Wir haben eine Orphan-Drug-Bewertung, das ist klar. Was mich genauer interessiert: Herr Wörmann hat die verschiedenen Alternativen genannt. Herr Professor Assaf hat darauf hingewiesen, dass in Deutschland Vorinostat eher zurückhaltend eingesetzt wird, in den USA standardmäßig. Unter die anderen Optionen, die Sie eben genannt haben, fällt insbesondere die Chemotherapie. Herr Wörmann hat darauf hingewiesen: begrenzte Wirksamkeit, hohe Nebenwirkungsrate, Bexaroten, Interferone usw. Wie würden Sie da ein grundsätzlich anderes Nebenwirkungsprofil und auch eine Nebenwirkungsrate erwarten als bei Vorinostat? Der Hintergrund der Frage ist: Wir sehen Vorteile neben dem FACT-G auch bei der Safety, bei schweren UE und insbesondere bei Abbruch wegen UE. Würden Sie – aber das ist jetzt eine klinische Frage – bei den anderen Optionen möglicherweise einen geringeren Vorteil als bei Vorinostat erwarten? Ist der Vorteil, insbesondere bei der Safety, aber auch bei der Lebensqualität, den wir gegenüber Vorinostat sehen, in etwa vergleichbar mit dem, was man bei anderen Optionen, die in Deutschland verbreiteter sind, erwarten würde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Wer beantwortet das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Professor Weichenthal wäre sehr geeignet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO, DGG): Vielen Dank. – Das ist wieder eine an sich einfache Frage vor dem Hintergrund dessen, was ich an Spektrum kurz erwähnt habe, mit einer doch etwas komplizierteren Antwort. Wenn wir die Hauptoptionen – und ich würde einmal die klassische zytostatische Chemotherapie, sei es als Monochemotherapie mit Anthrazyklin oder Gemcitabin oder als klassische Polychemotherapie wie CHOP nennen – als gegeben hinnehmen, die kennen wir, die haben die entsprechenden Nebenwirkungen, ist es insbesondere die Option Bexaroten. Da muss ich sagen, sind die Nebenwirkungen, das Handling der Nebenwirkungen beim Bexaroten tatsächlich ein Problem, weil man dieses Retinoid relativ hoch dosieren muss, um zum Ansprechen zu kommen. Das ist komplex. Es ist nicht gefährlich, aber es sind häufige Nebenwirkungen. Fast alle Patienten bekommen Schilddrüsenfunktionsstörungen, schwere Fettstoffwechselstörungen, Neutropenien und gelegentlich Leberfunktionsstörungen und brauchen ein durchgehend sehr aktives Nebenwirkungsmanagement. Die Interferone, wie gesagt, spielen im Moment keine ganz große Rolle, ich will es nur kurz erwähnen. Bei den kutanen T-Zell-Lymphomen brauchen wir oftmals etwas mehr Dosis als bei der Niedrigdosistherapie mit Interferon. Das heißt, in der gängigen Praxis bei mir ist eine Zieldosis für CTCL-Patienten eigentlich dreimal 9 Millionen Einheiten in der Woche. Das macht die Patienten schon müde, das heißt, Fatigue, neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind häufig und führen dazu, dass Sie oftmals bei diesen älteren Patienten über ein halbes, Dreivierteljahr der Therapie nicht hinauskommen, weil die dann nicht mehr können, nicht mehr mögen.

Schließlich und endlich sei kurz erwähnt, dass Brentuximab Vedotin – Ich hatte erwähnt, dass es bei CD-30-Expression für die Behandlung der Mycosis fungoides indiziert ist. – Im Großen und Ganzen, muss ich sagen, ist die Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin eigentlich gut, nur, wenn man das Pech hat, dass die Patienten eine Polyneuropathie entwickeln, dann kann diese Polyneuropathie recht fies sein. Deshalb würde ich sagen, ist der Punkt Polyneuropathie beim Brentuximab Vedotin eine Sache, die mich unter Umständen, je nach Konstellation – Ich habe vorhin gesagt, dass die Indikationsstellung auch ein wenig nach dem Krankheitsbild geht: Ist da eine Blutbeteiligung, ist da keine? – Aber es würde mich bei Gleichwertigkeit vielleicht ein ganz kleines Ticken eher zu Mogamulizumab greifen lassen. Alle anderen Optionen lasse ich beiseite. Das sind die Hauptplayer, die als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen und bei denen man sagen muss, da sieht es mit der Toxizität wie geschildert aus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich auch dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte eigentlich nur Herrn Herling ins Spiel bringen. Sein Spezialgebiet sind die peripheren T-Zell-Lymphome. Vielleicht könnte er das Thema Nebenwirkungen der Chemotherapie besonders gut beantworten. Wenn Sie mögen, Herr Zahn, würde ich ihm den Ball gern hinüberspielen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr gerne. Dann soll Herr Herling antworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Manche meiner Kollegen sind zu bescheiden, sich zu melden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Herling, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Herling (DGHO): Vielen Dank. – Ich hatte mich auch zu Ihrer eingehenden Frage gemeldet, und zwar war zu bestimmen, was der geeignete Komparator ist, und das wurde im Vorfeld eigentlich schon suffizient beantwortet. Wir haben ein heterogenes Patientenkollektiv. Das sind sehr häufig patientenindividuelle Entscheidungen, aber wir als Hämatologen bedauern es schon, dass wir nicht unbegrenzt Zugang zu den sogenannten HDAC-Inhibitoren haben, die in den USA mit drei Substanzen für die T-Zell-Lymphome zugelassen sind und dort auch im rezidierten T-Zell-Lymphom ein gutes Ansprechen von über 30 Prozent zeigen. Das sind Vorinostat, die älteste Substanz, Romidepsin, von denen die wahrscheinlich effektivste, aber auch toxischste, und das Belinostat, das vielleicht in Deutschland noch einmal einen Neuanlauf nehmen wird. Wir bedauern es, dass wir sie über die Internationale Apotheke bestellen müssen, aber in kutanen und anderen T-Zell-Lymphomen setzen wir sie ein. Die vor zehn Jahren noch so gefürchtete QT-Zeitverlängerung ist klinisch nicht relevant. Das heißt, wir sehen keine Häufung von malignen Arrhythmien, also Herz-Rhythmus-Störungen. Die Hämatotoxizität ist händelbar. Wir sind damit im Kontext der konventionellen Zytostatika sowieso vertraut, und deshalb finde ich Vorinostat oder die Gruppe der HDAC-Inhibitoren schon einen adäquaten Komparator. Die Studie war international aufgelegt; deshalb finde ich es eine legitime Repräsentation des Vergleichskollektivs, wenngleich man wissen muss, dass die Therapieoptionen patientenindividuell abgewogen werden und verschiedenartig sein können.

Eine Frage meinerseits an die Firma wäre zum Beispiel: Wie schätzen Sie die Pro und Kons von Mogamulizumab gegenüber Alemtuzumab Campath ein? Ein auch nicht selten angewandter Antikörper. Eine weitere Frage an die Firma wäre: Gibt es Daten zur Langzeit-T-Zellsuppression sprich: Infektanfälligkeit, Immunsuppression nach Gabe von Mogamulizumab? Die dritte Frage wäre für mich, wie wir uns alle, glaube ich, einig sind, zur im Vordergrund stehenden Verbesserung der Lebensqualität; denn nicht häufig – im Extremfall sogar bis hin zum Suizid – ist bei einer solchen relevanten indolenten, aber hochsymptomatischen Erkrankung das, was klinisch zählt. Es wäre für mich interessant, die angewandten Scores bezüglich der Hautsymptomatik zu erfahren, da war eine Verbesserung in drei von fünf angewandten Scores mit Mogamulizumab zu verzeichnen haben. Wie lang dauerte diese Verbesserung der Lebensqualität? Das wäre für mich noch wichtig. Eine Frage, die aufkam: Wie würde sich das Nebenwirkungsprofil von Mogamulizumab gegenüber den HDAC-Inhibitoren oder anderen gängigen Optionen Bexaroten, Gemcitabin oder Brentuximab unterscheiden? Dazu hat aber, glaube ich, Herr Weichenthal schon alles Notwendige gesagt. Habe ich, Herr Wörmann, etwas vergessen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das darf ich nicht sagen. Sie haben viel zu viel gemacht. Experten dürfen eigentlich nicht fragen. Ich muss gerade den sensiblen Punkt zum G-BA zurückgeben, dass hier kein negativer Eindruck entsteht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So ist das, Herr Wörmann. – Das ist an sich richtig. Dennoch sind die Fragen gestellt. Wenn der pharmazeutische Unternehmer möchte, hat er das Recht, darauf zu antworten. Selbstverständlich. Deshalb meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Will er auf diese Fragen antworten? – Herr Döb, bitte.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank erst mal, Herr Herling, dass Sie diesen Diskussionspunkt angesprochen haben. – Wir müssen aber bei Mogamulizumab bleiben und

uns etwas mehr fokussieren. Dennoch sind das wichtige Fragen, die Sie angestoßen haben. Dazu würden wir sicherlich im Nachgang Auskunft geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Okay, dann machen wir mit der nächsten Wortmeldung weiter. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage an die klinischen Sachverständigen wurde schon beantwortet. Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Können Sie etwas dazu sagen, warum die Zulassung von Vorinostat in Europa zurückgezogen wurde? Wieso ist das in Europa nicht zugelassen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Döb, bitte.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Ich würde gerne kurz antworten. Die Erkenntnis ist so, dass die Zulassung in Europa vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen wurde. Wir waren nicht in diese Diskussion involviert. Insofern können wir zunächst nur das sagen, was öffentlich bekannt ist, was auch auf der EMA-Homepage zu sehen ist. Meine Kenntnis ist die, dass Vorinostat im Jahre 2009 von der Firma MSD zurückgezogen wurde. Deshalb, glaube ich, muss man jede weitere Frage der Firma MSD stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann ist Herr Eyding dran.

Herr Eyding: Guten Tag! Ich habe auch eine Frage zur Symptomatik, und die geht an den pU. Ich habe schon verschiedentlich gehört, dass die Lebensqualität und die Symptomatik in dem Geschehen eine ganz entscheidende Rolle spielen. Die Frage an den pU ist, weshalb in der Studie selber die Rücklaufquote der Lebensqualitätsfragebögen so gering war, dass wir da nur Aussagen haben, die valide sind, die gerade mal einen Monat nach der Behandlung gelten oder maximal zwei, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Das spielt auch auf die Frage von Herrn Herling an, der die Dauer der Lebensqualitätsverbesserung anspricht. Wenn das relevant, aber nicht valide auswertbar ist, dann ist es sehr problematisch. Vielleicht gibt es einen guten Grund, weshalb das nicht erfasst werden konnte. Ich würde den pharmazeutischen Unternehmer bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Ich leite die Frage weiter an meine beiden Kollegen. Ich glaube, Herr Kuklan kann das eingehend beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kuklan.

Herr Dr. Kuklan (Kyowa Kirin): Bei den Rücklaufquoten in der Studie war es so, dass wir tatsächlich eine sehr hohe Quote von den Patienten gesehen haben, die noch in der Studie verblieben sind. Das heißt, die Patienten, die den Fragebogen ausfüllen konnten, haben das auch größtenteils getan, zu mehr als 90 Prozent, zu allen Zeitpunkten. Aber es war so, dass die Studie vorgesehen hat, dass bei Patienten, die eine Progression hatten und aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrechen mussten, die Fragebögen nicht weiter erhoben wurden. Diese Patienten haben keine weiteren Daten mehr geliefert, weshalb im zunehmenden Verlauf in der Studie die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population stetig abgenommen hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kuklan. – Als Nächstes ist Frau Schulz dran.

Frau Schulz: Vielen Dank. – Ich habe ebenfalls eine Rückfrage an den pU die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte betreffend. In der Stellungnahme wurde darum gebeten, die im Dossier dargestellten Ergebnisse der MMRM-Analysen über die ersten sechs Monate der Behandlung zu berücksichtigen. Wie eben ausgeführt, wurde in der Nutzenbewertung hierzu ausgeführt, dass ab Zyklus 3 die Rücklaufquoten unter 70 Prozent lagen. Nach unserer Einschätzung ergibt sich die hohe Fallzahl dieser Analyse aus den Personen, die eine Messung zu Baseline hatten und mindestens eine Post-Baseline-Messung bis Monat 6. Hierzu möchte ich den pU gerne bitten, auszuführen: Wie kommen die hohen Fallzahlen zu Monat 6 zustande? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Ich leite weiter an Herrn Janusz oder Herrn Kuklan.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kuklan, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kuklan (Kyowa Kirin): Vielen Dank für die Frage. Sie haben das genau richtig gesagt, in die MMRM-Analyse sind die Patienten eingegangen, die mindestens eine Post-Baseline-Wertmessung hatten. Das waren relativ viele, bei allen Instrumenten über 85 Prozent. Natürlich sind von diesen Patienten nur die in Messungen eingegangen, die tatsächlich vorlagen. Bei der MMRM-Analyse war unser Verständnis allerdings so, dass diese Analyse ganz gut damit umgehen kann, dass im weiteren Verlauf die Werte für einzelne Patienten fehlen. Insgesamt wurden die Werte von jeweils mehr als 85 Prozent der Patienten in die Bewertung einbezogen, weshalb wir davon ausgehen, dass die Ergebnisse eigentlich ganz gut interpretierbar sind.

Frau Schulz: Darf ich eine Rückfrage dazu stellen? – Vielen Dank. Es ist richtig, dass dieses Modell dafür geeignet ist, mit fehlenden Werten umzugehen. Dennoch ist es so, dass, wenn zwei Messwerte eingehen, eine gewisse Anzahl an Mindestwerten vorliegen sollte, um einen verlässlichen Schätzer für die 6-Monats-Daten zu haben, sodass uns die Einzelwerte zu den 6-Monats-Daten interessieren würden. Haben Sie diese vorliegen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kuklan.

Herr Dr. Kuklan (Kyowa Kirin): Da müsste ich zum Verständnis nachfragen: Was ist mit den Einzelwerten nach sechs Monaten gemeint?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Schulz: Wie wir das anhand der SAS-Tabellen gesehen haben, liegen ab Zyklus 3 die Werte unter 70 Prozent, und zu den 6-Monats-Daten liegen gar keine Werte vor. Gibt es tatsächliche Einzelwerte für die 6-Monats-Daten?

Herr Dr. Kuklan (Kyowa Kirin): Die 6-Monats-Daten beziehen quasi alle Messungen ein, die vorgenommen wurden, bis der 6. Zyklus abgeschlossen wurde. Das bedeutet, bei den meisten Instrumenten sind das die Messungen, die nach Zyklus 1, 3 und 5 durchgeführt wurden. Bei

den angesprochenen Itchy-QoL und dem Pruritus-Wert waren das dann die Werte, die nach den Zyklen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 gemessen wurden, weil bei diesen Instrumenten nach jedem Zyklus gemessen wurde. Von daher ist die Rücklaufquote nach Zyklus 5 oder nach Zyklus 6 entsprechend der Tabellen, die im Dossier dargestellt sind. – Ich hoffe, dass beantwortet die Frage.

Frau Schulz: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kuklan. – Direkt dazu Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich wollte nur darauf hinweisen, mir ist das mit den Fallzahlen zu MMRM schon klar; ich verstehe, wie es gemacht worden ist. Man muss dazu sagen, dass zu dem MMRM-Verfahren gehört, dass man davon ausgeht, dass die fehlenden Werte in einem sogenannten Missing-at random-Prozess fehlen. Da die Patienten hauptsächlich wegen des Progresses fehlen, ist diese Voraussetzung hier mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht erfüllt. Insofern erscheint es mir angemessen, die MMRM-Auswertungen, die viele Fallzahlen suggerieren, für Monat 6 nicht darzustellen. Das ist kein finales Statement, was der G-BA daraus machen würde, das ist meine persönliche methodische Einschätzung. Das nur zum Verständnis, warum das bis jetzt von der Fachberatung nicht gemacht worden sein könnte, was mir aber auch sinnvoll erscheint.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Eyding. – Die nächsten Wortmeldungen sind von Frau Schütt und Herrn Professor Assaf. – Frau Schütt, bitte. – Frau Schütt? – Wenn sich Frau Schütt nicht meldet, dann ist Herr Professor Assaf jetzt dran. – Hört man mich zurzeit nicht?

(Zuruf: Doch, Herr Assaf muss seine Stummschaltung aufheben!)

– Okay. Herr Professor Assaf?

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO, DGG): Jetzt müssten Sie mich hören. – Meine Wortmeldung ist schon einige Minuten her und bezog sich eigentlich auf die Fragen von Herrn Professor Herling, insbesondere zum Vergleich zu Alemtuzumab. Der Punkt ist offensichtlich schon abgehakt, aber vielleicht darf ich noch ein, zwei Sätze dazu sagen. Alemtuzumab, wenn es bei kutanen Lymphomen eingesetzt wird – es wird selten eingesetzt und dann nur beim Sézary-Syndrom, da es eigentlich primär nur wirkt, wenn man eine Blutbeteiligung hat Für eine Mycosis fungoides ist es gar keine Option, wenn überhaupt, dann nur beim Sézary-Syndrom.

Dann war eine Frage des Nebenwirkungsspektrums. Was ist der Grund, warum wir das beim Sézary-Syndrom selten benutzen? Das ist in der Tat das hohe Nebenwirkungsspektrum, gerade die großen hämatologischen Nebenwirkungen, die ausgeprägte Leukopenie, Thrombozytopenie, die für unsere Patienten, die im Schnitt über 60 Jahre alt sind, beim Sézary-Syndrom häufig problematisch sind, dann auch die große Immunsuppression, was die Infekte betrifft. Als Standard kontrollieren sie die Reaktivierung des Zytomegalievirus. Auch das ist ein Thema bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom, wo wir an sich schon eine sehr starke Immunsuppression haben, als wir das regulär vor zehn, 15 Jahren – das ist ein sehr altes Medikament – hin und wieder mal angewendet haben, doch häufig auch Patienten darunter verloren haben, bis hin zur Karditis, viralen Karditis, die da aktiviert wurde. Also, das Nebenwirkungsspektrum von Alemtuzumab, wie wir es beim kutanen T-Zell-Lymphom erfahren haben, ist im Vergleich zu Mogamulizumab deutlich ausgeprägter, dramatischer

ausgeprägt. Dementsprechend ist auch das ganze Monitoring, das wir automatisch bei Alemtuzumab machen müssen, wesentlich größer als bei der Therapie mit Mogamulizumab, wo Sie nur kurz vor der Infusion ein Antihistaminikum, nichtsteroidales Antiphlogistikum geben. Punkt. Dann kommt er alle 14 Tage in die Ambulanz, und Sie machen eine normale Blutkontrolle. Sie müssen keine stärkeren Kontrollen machen, regelmäßig eine CMV-PCR, die machen Sie automatisch bei der T-PLL. Was das Nebenwirkungsspektrum betrifft, ist das Alemtuzumab wesentlich aggressiver und nicht vergleichbar mit dem Mogamulizumab, muss man fast sagen.

Wir haben noch die Frage zu Bexaroten, was in der Tat eine Standardtherapie ist. Vor der Zulassung von Bentuximab und Mogamulizumab war es das einzige neu zugelassene Medikament vor über zehn Jahren. Da ist es so, wie Herr Professor Weichenthal schon gesagt hat: Wenn Sie Bexaroten einleiten, haben Sie bei fast allen Patienten eine Hypothyreose. Das heißt, jeder Patient bekommt schon ein zweites Medikament, und zwar eine Schilddrüsensubstitution. Dann haben Sie 70 bis 80 Prozent der Patienten unter Bexaroten, die eine Hyperlipidämie haben, insbesondere eine deutliche Erhöhung der Triglyceride, sodass 70 Prozent der Patienten deshalb automatisch noch ein Fibrat bekommen, hin und wieder zusätzlich, was bei den Internisten nicht gerne gesehen ist, ein Statin, das heißt, einen Cholesterinsenker. Ich habe das Nebenwirkungsmanagement von Bexaroten 2006 im Rahmen einer europäischen Gruppe selbst mitentwickelt. Es ist so, dass Sie automatisch beim Start von Bexaroten nach dem Beipackzettel L-Thyroxin substituieren und dann verlaufende Blutkontrollen und das Ganze nur bei der halben Dosis von Bexaroten automatisch auch ein Fibrat geben. Also auch hier aufwendiger, was das Nebenwirkungsspektrum und das Nebenwirkungsmanagement betrifft, als es in der Wirkstudie ist bzw. die Kollegen in den USA und mittlerweile auch wir an Erfahrung gesammelt haben. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Ich wollte für alle noch einmal daran erinnern: Es ist für uns leichter, wenn Sie sich über den Chat melden, weil wir bei der Vielzahl der Teilnehmer nicht immer erkennen können, wer sich zu Wort meldet. Also bitte immer über den Chat. – Als Nächstes Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich wollte noch einmal kurz auf den ausgewählten Komparator Vorinostat zurückkommen. Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Könnten Sie darlegen, was die Gründe waren, dass Sie sich, als Sie das Studiendesign aufgesetzt haben, für diesen Komparator entschieden haben und nicht für eine der anderen Optionen, über die wir gesprochen haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Döβ.

Herr Dr. Döβ (Kyowa Kirin): Die Studie MAVORIC wurde schon vor einigen Jahren geplant und aufgesetzt. Zum damaligen Zeitpunkt war es am Ende nicht ganz klar, ob Vorinostat tatsächlich eine Zulassung in Europa erhält. Es war sozusagen auf dem Weg, und die weiteren Planungen. Auf der Grundlage der vielen Zentren, die in den USA teilgenommen haben, hat man sich letztendlich auf Vorinostat geeinigt. Das war der Hauptgrund für Vorinostat. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döβ. – Es folgen Frau Holtkamp, Herr Marx und Frau Müller. – Zunächst Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Bei mir haben sich jetzt aus der Diskussion einige Rückfragen ergeben. Eine Rückfrage an Herrn Herling: Sie haben darauf hingewiesen, dass die HDAC-Inhibitoren, insbesondere Vorinostat, über die Internationale Apotheke eingeführt werden und zum Einsatz kommen. Können Sie irgendwie quantifizieren, wie häufig das in Deutschland ist? Dann eine Frage, die vielleicht alle beantworten können: Gibt es irgendwelche geplanten Studienaktivitäten zu Komparatoren, die auch hier in Deutschland zugelassen wären, also insbesondere Bexaroten? Und eine Frage an Herrn Wörmann: Sie haben betont, dass es sich hier um chronische Erkrankungen handelt und dass die Lebensqualität eine besondere Rolle spielt. Das freut uns aus Patientenvertretungssicht besonders. Aber müsste man nicht genau genommen zwischen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom differenzieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die erste Frage von Frau Holtkamp richtete sich an Herrn Dr. Herling und die weitere an Herrn Wörmann. – Herr Dr. Herling.

Herr Dr. Herling (DGHO): Die grob geschätzte, sage ich mal, Inzidenz des Einsatzes dieser HDAC-Inhibitoren in Deutschland, wo wir noch eine Substanz zusätzlich haben, eine vierte, das Panobinostat, aber nur mit Zulassung für das multiple Myelom. Das ist sicherlich von Institution zu Institution sehr verschieden. Ich schätze einmal, bei jedem zehnten bis maximal fünften Patienten mit einem rezidierten, sowieso schon sehr seltenen T-Zell-Lymphom kommen die nach Kenntnis aus dem Netzwerk von Kollegen mit ähnlicher Expertise und nach Kenntnis aus unserer eigenen Klinik zum Einsatz. Da hat sicherlich jede Person/Klinik ihre Präferenz – ich erwähnte das Romidepsin – wegen eines etwas mehr dualen Wirkmechanismus und in den Phase-II-Studien aus den USA unter den drei HDAC-Inhibitoren mit dem marginal besseren Effizienzprofil, Responseraten über knapp 30 Prozent. Nochmals: Vor zehn Jahren hatten die EMA und die Firma MSD das Vorinostat deshalb zurückgezogen, weil Thrombosen und Arrhythmien auftraten. Das alles ist heutzutage keine so große Problematik mehr, weil man weiß: Die EKG-Veränderungen waren nicht wirklich klinisch relevante Arrhythmien.

Ich glaube, ein wesentlich weiterer Faktor ist, dass der Bedarf für HDAC-Inhibitoren zunehmen wird. Das sind zwei geschaffene Fakten, zum einen, dass man in der neuen WHO-Klassifikation für Lymphome die T-Zell-Lymphome molekular besser charakterisiert hat in einem Sammeltopf, der eine ähnliche molekulare Signatur trägt, eine epigenetische Signatur, und für diesen bestimmten Lymphomsubtyp, der sich aus zwei bis drei anerkannten WHO-Entitäten mit IDH-2 und TET-Mutation rekrutiert. Die sprechen ganz besonders gut auf epigenetische Modulation an, insbesondere auf einen HDAC-Inhibitor plus, sogenannte demethylierende Agenzien. Diese gut publizierten Daten ermuntern auch in Deutschland Kliniker, rezidierte T-Zell-Lymphome aus diesem molekularen Subtypbereich mit derartigen Kombinationen Romidepsin plus zum Beispiel Decitabine zu behandeln. Diese beiden Fakten – neue Studiendaten aus den USA aus dem Jahre 2019 und die bessere molekulare Charakterisierung dieser Subtypen von T-Zell-Lymphomen – ist mein Eindruck, sind ein Grund dafür, dass sich Kliniker häufiger dafür entscheiden, doch noch mal zum hier in Deutschland verfügbaren Panobinostat, aber als Pan-HDAC-Inhibitor etwas toxisch, lebertoxisch vor allem, oder über die Internationale Apotheke für Romidepsin, Vorinostat oder anderen zu greifen. Es gibt auch Bestrebungen – denken Sie an das Tinostamustin –, ein Vorinostat kovalent an eine Chemotherapie wie Bendamustin zu koppeln, und auch hier stehen klinische Studien und Zulassungen bevor. Das heißt, die Substanzklasse der HDAC-Inhibitoren wird in Deutschland auch weiterhin interessant bleiben. Grob über den Daumen: Status quo heute, sage ich mal:

jeder zehnte bis maximal fünfte Patient, wo Kliniker das für die T-Zell-Lymphome unternehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann, Sie waren auch von Frau Holtkamp angesprochen worden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie hat mich auf die Frage der Nebenwirkungen und der Differenzierung entsprechender Krankheitsbilder angesprochen. Ja, bezüglich des Pruritus kann das so sein, aber wir müssen auch darauf hinweisen, dass gerade diese Patienten häufig zum Beispiel unter einer Fatigue-Symptomatik leiden. Das heißt, es geht über die Hautbeteiligung und auch über die Belastung der Patienten hinaus. Deshalb will ich grundsätzlich auch für die Belastung der Krankheitsbilder die Lebensqualität ganz nach oben stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Holtkamp, sind damit Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ich hatte noch eine Frage zu den Studienaktivitäten gestellt. Sind irgendwelche Vergleiche geplant, die hier in Deutschland eine größere Rolle spielen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Diese wird sich sicher an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Herr Jadasz, Sie hatten sich sowieso gemeldet.

Herr Dr. Jadasz (Kyowa Kirin): Ich hatte mich eingangs gemeldet, um eine Ergänzung zu Frau Pituras Frage zu geben, die Herr Döbß bezüglich des Komparators gegeben hat, und warum im Endeffekt kein anderer Komparator gewählt worden ist. Als Ergänzung möchte ich sagen, dass wir mit der MAVORIC-Studie eine sehr große Studie haben, die keine dünnen Daten liefert. Wenn wir uns, wie heute schon mehrfach diskutiert, Bexaroten als Komparator vorstellen würden, wird die Population dieser ganzen Studie minimiert. Um eine Rekrutierung schlussendlich auch in diesem Umfang bei diesen sehr seltenen Erkrankungen bei den kutanen Lymphomen darzustellen, ist die Entscheidung für Vorinostat gefallen.

Bezüglich der Frage, wie weit die Studienaktivitäten geplant sind: Ich bin nicht ganz sicher, ob Sie meinen, dass der pharmazeutische Unternehmer, wir, Kyowa Kirin, weitere Studien in den kutanen Lymphomen fährt oder ob das eine generelle Frage war, ob weitere Studienaktivitäten im kutanen T-Zelllymphom stattfinden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich meinte konkret die Substanz Mogamulizumab im Vergleich zu anderen Substanzen, die hier in Deutschland zugelassen sind. Aber vielleicht gibt es da auch IIT, die von den Fachgesellschaften initiiert werden.

Herr Dr. Jadasz: Wir planen zurzeit keine anderen Vergleiche, Vergleichsstudien. Wir haben in der Tat eine nicht interventionelle Studie mit Mogamulizumab geplant und der New World Evidence, die quasi in der Therapielandschaft der kutanen Lymphome stattfinden wird. – Das zu Mogamulizumab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Marx, bitte und dann Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an die Kliniker, allen voran an Herrn Wörmann. Es wurde der indolente Charakter des Krankheitsbildes beschrieben und damit die Bedeutung der Lebensqualität der Symptomatik hervorgehoben. Jetzt sind wir in dieser Studie und bei der Zulassung in der Situation, dass wir teilweise sehr stark vorbehandelte Patienten haben. 60 Prozent der Patienten in der vorliegenden Studie hatten mindestens drei, 25 Prozent sogar sechs vorhergehende Therapielinien. Es ist davon auszugehen, dass es ein schnell progressiver Anteil der Patienten ist, in dem dann aggressiv therapiert wird. Deshalb ist die Frage: Inwiefern kann man hier von einem indolenten Krankheitsbild ausgehen? Wie ist die Symptomatik zu bewerten? Wie ist das Ansprechen zu sehen? Und auch die Frage: Inwiefern ist das PFS gegenüber dem Gesamtüberleben angemessen als Endpunkt zu sehen, insbesondere, wenn man sieht: Die EMA hat noch im Zulassungsantrag zu Vorinostat konstatiert, dass man das mediane Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten allgemein bei unter fünf Jahren sieht. Die Frage ist: Inwiefern ist in diesem speziellen Kollektiv, das wir hier vorliegen haben, die Bedeutung des Endpunkts Gesamtüberleben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Diese Frage richtet sich vor allem an Herrn Professor Wörmann. – Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich haben Sie immer Recht, dass die Gesamtüberlebenszeit ein entscheidender Punkt ist. Aber wenn Sie sich die Kurven anschauen, dann sehen Sie, dass auch in diesem Kollektiv bei diesen Patienten die Überlebenszeit lang ist. Die Patienten leiden, trotzdem ist die lange Überlebenszeit da. Da wir davon ausgehen müssen, dass auch bei diesen Patienten Off Label, zum Teil durch Import – das haben wir vorhin diskutiert – andere Medikamente hereinkommen, ist es ganz schwierig, die Gesamtüberlebenszeit über den langen Zeitraum mit den vielen Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Ich glaube, wir kommen auf das zurück, was wir vor vier, fünf Jahren mit Ihnen diskutiert haben, nämlich die Frage des PFS plus, das heißt progressionsfreies Überleben plus einer klinisch relevanten Symptomatik. Wir sind aber etwas kritisch, wenn es nur darum geht, bildgebende Verbesserungen zu zeigen oder Laborparameter zu sehen, sondern es muss neben dem progressionsfreien Überleben auch etwas für den Patienten dabei herauskommen. Das hatten wir damals so formuliert. Das wäre hier, glaube ich, mit der Lebensqualität erfüllt. Ich bin überhaupt nicht dagegen, Studien zu powern. Auch bei diesen Patienten im Endpunkt Überleben.– Ich halte es aber trotz der fortgeschrittenen Krankheitssituation für einen schwierigen Endpunkt als primären Endpunkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, aber kurz vorher noch eine Anmerkung zum Overall Survival – vielleicht will der pharmazeutische Unternehmer noch kurz etwas dazu sagen. Wir haben hier das Problem, dass wir einen sehr hohen Cross-Over-Anteil haben – bei 70 Prozent –, wie Sie da die Auswirkungen sehen. Meine Fragen gehen konkret an die Fachgesellschaften, und zwar einmal zum mSWAT. Es wurde betont, wie wichtig die Symptomatik ist. Welche Bedeutung hat der mSWAT in klinischen Studien? Welche hat er in Ihrer klinischen Praxis? Und dann: Welche internationalen Empfehlungen gibt es für PRO bei kutanen Lymphomen – vielleicht können Sie darauf noch mal eingehen, insbesondere vonseiten der EORTC oder anderer Fachgesellschaften? Das ist eine Frage.

Der zweite Punkt, den ich unbedingt noch ansprechen will, weil das in den Stellungnahmen sehr prominent benannt wurde: Wer behandelt in der Praxis die Mycosis fungoides und das

Sézary-Syndrom? Sind das die Hämatonkologen, die hier über die DGHO vertreten sind, oder sind das auch oder zusätzlich die onkologisch tätigen Dermatologen? Hier wurde der Vorschlag für die qualitätsgesicherte Anwendung kritisiert. Noch mal als kleiner Hinweis: Bei Brentuximab Vedotin hatten wir das auch eingeschränkt, glaube ich, auf Hämatologen und Onkologen. Wenn Sie sich dazu noch mal äußern können; die ADO ist ja hier vertreten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde es gerne aufteilen, weil es verschiedene Fragen sind. Mein Vorschlag wäre, dass Herr Weichenthal und Herr Assaf die Frage der PROs bei diesen Patienten beantworten. Ich wage mich auf das schwierige Terrain der berufspolitischen Feinheiten. Viele der Patienten sind primär bei den Dermatoonkologen. Gerade bei fortgeschrittener Erkrankung sehen wir viele auch in der Hämatologie/Onkologie. Das heißt, wenn es hier um qualitätssichernde Maßnahmen geht, müssen unbedingt beide Gruppen vertreten sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann würde ich Herrn Assaf und danach Herrn Professor Weichenthal das Wort erteilen. – Herr Professor Assaf, bitte.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO, DGG): Ich gehe nur auf die erste Frage ein. Der mSWAT ist ein Routineparameter, der seit über zehn Jahren in allen Studien der kutanen T-Zell-Lymphome angewendet wird. Der basiert überhaupt darauf, dass man die Qualität der Infiltrate, die eine prognostische Bedeutung haben, das heißt also Flachinfiltrate im Rahmen von Patch, Dickinfiltrate im Rahmen von Plaque oder Knoten, im Rahmen von Tumoren, wo man weiß, dass ein einziger Knoten die Prognose deutlich mehr verschlechtert, als wenn sonst eine gesamte Rötung der Haut da ist. Somit hat der mSWAT eine biologische Bedeutung, die auch damit einhergeht, dass die Patienten, wenn sie Knoten haben, häufiger dazu neigen, Lymphknoten oder Organbeteiligung zu bekommen. Das ist der Grund, warum der in den letzten Jahren modifiziert wurde. Das heißt, dass die Tumorbildung eine besondere Bedeutung hat, auch doppelt gewertet wird und, wie gesagt, seit über zehn Jahren sowohl in den klinischen Studien als auch in der Routine einen festen Eingang hat. Ihre letzte Frage war, welche Bedeutung der mSWAT in den internationalen Gesellschaften hat. Der ist in der Tat sowohl von der EORTC, also Europa, als auch von der International Society for Cutaneous Lymphoma empfohlen und daher der Standardparameter, den wir in der Beurteilung des Ansprechens haben.

Die zweite Frage, denke ich, hat Herr Wörmann schon klar beantwortet. Das sehen wir als Dermatoonkologen genauso. Ich denke, der Großteil der Patienten mit kutanem Lymphom in Deutschland – Ich betone deshalb Deutschland, weil die Dermatoonkologie in Deutschland einen wesentlich größeren Stellenwert hat, als wenn man in andere Länder Europas schaut, gerade bei dem malignen Melanom, das sieht man auch an der Studienlage. Die meisten Patienten mit kutanen Lymphomen werden in der Regel von Dermatoonkologen behandelt, häufig auch in Kombination und in fortgeschrittenen Stadien sehr gerne und sehr häufig mit Hämatonkologen zusammen. Da gibt es natürlich regionale Unterschiede oder je nach Stärke der einzelnen Kliniken. Aber zusammenfassend ist es schon so, dass beide Berufsgruppen für diese Patienten zuständig sind und Gott sei Dank – das sieht man an der Entwicklung der letzten Jahre; das kann, glaube ich, Herr Professor Herling auch bestätigen – zunehmend zusammenarbeiten und auch, wenn man sich unsere Leitlinien bei kutanen Lymphomen

anschaut von beiden Berufsgruppen abgebildet werden. Ich denke, das ist die Grundlage für die beste Versorgung der Patienten, die wir hier im Lande haben. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Herr Weichenthal, und Frau Müller wollte sich dazu auch noch mal äußern. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO, DGG): Wenn ich das richtig überblicke, blieb in dem Fragenkatalog die Frage nach den PRO bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom übrig, also Patient Reported Outcomes, Lebensqualität. Ich will das nur ganz kurz beantworten. Es gibt nicht den einen Standard. Es gibt sowohl in Deutschland in den verschiedenen klinischen Anwendungen als auch in Studien, aber auch, was Sie angesprochen haben, von der Cutaneous Lymphoma, der Task Force der EORTC, eine Reihe von Instrumenten. Das Entscheidende, glaube ich, ist der Unterschied zu anderen onkologischen oder vielleicht auch hämatologischen Erkrankungen. Das, was für die Patienten relevant ist, ähnelt in vielen Aspekten der Beeinträchtigung viel mehr dem, was wir bei schweren chronisch entzündlichen Hauterkrankungen sehen. Schon angesprochen wurden der Juckreiz, die defigurierende äußerliche Erscheinung der Patienten, Schmerzen, Brennen, diese Dinge, und deshalb ist eine Reihe von Instrumenten, die zum Einsatz kommen, unter anderem auch die, die in der Studie verwandt wurden, tatsächlich auf solche Symptome abgestellt. Insofern sind so etwas wie der Skindex oder Ähnliches sehr geeignete Messinstrumente, um den patientenbezogenen Nutzen solcher Therapeutika abzuschätzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Weichenthal. – Frau Müller dazu noch mal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Diese Ausführungen haben mir sehr weitergeholfen. Ich habe Sie so verstanden, Herr Professor Weichenthal, dass Sie aufgrund des chronischen Verlaufs und der typischen Symptomatik bei kutanem T-Zell-Lymphom sozusagen eine gewisse Übertragung ihrer Erfahrungen mit anderen chronisch entzündlichen Hauterkrankungen vornehmen bezüglich der Geeignetheit von Instrumenten, wenn ich das richtig verstehe, aus klinischer Sicht. Das einfach noch mal. – Dann habe ich eine zweite Frage dazu.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO, DGG): Soll ich gleich dazu?

Frau Dr. Müller: Ja, bitte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO, DGG): Definitiv nicht. Die Dinge, die uns sonst in der Onkologie begegnen, spielen hier zwar eine Rolle, aber die anderen hautbezogenen Symptome, stehen bei vielen dieser Patienten tatsächlich ganz im Vordergrund. Ich will noch einen Satz sagen, weil das vorhin ein wenig zweifelhaft rüberkam. Obwohl diese Patienten vier, fünf, sechs Therapielinien haben – das wurde vorhin zitiert –, ist es keineswegs richtig, zu schlussfolgern, dass es sich hier um einen schnellen aggressiven Verlauf handelt, sondern diese Patienten haben manchmal sogar einen stabilen Befund oder einen langsam progredienten Verlauf. Wir dürfen aber trotzdem immer mal wieder den Wechsel in der Therapielinie, sei es aus Verträglichkeits- oder aus Effektivitätsgründen, das heißt, bei den Patienten, die wir hier haben. Wir betreuen in der Regel um die 70, 80 parallel, darunter ist ein großer Teil, der völlig ambulant ist, der aber vier, fünf, sechs Therapielinien hinter sich hat.

Also, man darf sich da nicht unbedingt den präfinalen Patienten vorstellen. – Das wollte ich gerne noch loswerden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Müller: Es ist eine Präzisierung zu der Frage von vorhin. Die Experten haben die Bedeutung des tumorösen Wachstums bezüglich der stärkeren Gewichtung, der vierfachen Gewichtung, beim mSWAT, und Sie haben auch ausgeführt, dass zumindest der mSWAT international empfohlen wird, auch von der EORTC. Jetzt ist meine Frage: Es gibt auch den SWAT, bei dem, wenn ich das richtig verstanden habe, das tumoröse Wachstum etwas weniger, aber auch noch gewichtet ist, stärker als eine reine Erythrodermie. Jetzt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch an die Experten: Spielt der SWAT in diesen angrenzenden ähnlichen Krankheitsbildern eine Rolle und wenn nicht, warum nicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller, für diese Frage. Sie richtet sich in erster Linie an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer macht das? – Herr Dr. Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Ich nehme die Frage auf, Herr Zahn, und leite diese gerne an mein Medical Team weiter. Herr Jadasz wird diese Fragen beantworten.

Herr Dr. Jadasz (Kyowa Kirin): Vielleicht erlauben Sie mir, diese Frage an die ADO-Vertreter weiterzuleiten. Schlussendlich ist es so, dass der mSWAT das Instrument ist, das auch von Olsen et al. in der Konstatierung der EORTC angewandt wird. Das ist das Standardinstrument, das dort benutzt wird. Das ist der Grund, warum wir das in die MAVORIC-Studie aufgenommen haben, um die Daten mit den bisherigen Daten vergleichen zu können. Vielleicht sind Herr Assaf und Herr Weichenthal die besseren Ansprechpartner, was den SWAT angeht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Assaf hat sich auch gleich gemeldet. Sie haben das Wort, Herr Professor Assaf.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO, DGG): Ja, gerne. – Man muss den mSWAT weiterentwickeln, um den SWAT zu verstehen bzw. der mSWAT hat den SWAT komplett ersetzt. Was ist der Hintergrund? Frau Müller hat es im Prinzip schon angesprochen. Die Bildung eines Tumorknotens ist nicht nur eine einfache Verschlechterung im Vergleich zu einem Plaque-Infiltrat, sondern wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, ist es eine dramatische, eine deutlichere Verschlechterung, als wenn man sagt: Das ist nur ein Schritt weiter. Dieser mSWAT validiert an den Überlebensdaten, trifft wesentlich mehr die Biologie und die Prognose, dass die Prognose deutlich schlechter ist, wenn ein Tumorknoten entsteht, und in der Regel kombiniert mit der Therapierefraktärität, als wenn es nur auf den SWAT bezogen eine leichte Verschlechterung zu einer Plaque ist. Also, der SWAT ist mehr oder weniger durch den mSWAT direkt ersetzt worden, weil er den klinischen Verlauf in der Biologie reeller übersetzt, als es vorher der SWAT war. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Es hat sich jetzt noch Frau Pitura gemeldet. – Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage wurde schon teilweise beantwortet; sie bezog sich auf den mSWAT. Da wollte ich vom pharmazeutischen Unternehmer erfahren, warum man bei der eingereichten Sensitivitätsanalyse zur Ansprechrate im Kompartiment Haut nicht mit dem SWAT verglichen

hat. Wir haben gerade gehört, der SWAT wurde schon durch den mSWAT komplett ersetzt. Sie haben das anhand der Body-Surface-Area validiert, die keine Gewichtung vornimmt, wo allein die betroffene Körperoberfläche in Prozent betrachtet wird. Vielleicht können Sie noch mal kurz sagen, warum Sie diese Sensitivitätsanalyse mit dem BSA durchgeführt haben. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Pitura. Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Dann würde ich zunächst mal an Herrn Jadasz weiterleiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Dann Herr Jadasz. Habe ich das richtig verstanden? – Gut, Herr Jadasz, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Jadasz (Kyowa Kirin): Schlussendlich wollten wir mit der Sensitivitätsanalyse eine Analyse fahren, die die betroffene Körperoberfläche des Patienten unabhängig der Gewichtung bemisst. Dort haben wir uns nur auf die prozentual betroffene Körperoberfläche des Patienten bezogen und gegenübergestellt zwischen Vorinostat und Mogamulizumab. Schlussendlich haben wir dort zeigen können, dass mit dieser Analyse bei der Bestimmung, wo es keine Gewichtung bei den Erscheinungen entsprechend ihrer Schwere gibt, dass es dort einen signifikanten Unterschied gibt, und zwar zugunsten von Mogamulizumab. Gemäß der Erhebung dieses Endpunkts, basierend auf der nur prozentualen Körperoberfläche ohne Gewichtung, sehen wir tatsächlich, dass in der randomisierten Behandlungsphase der Studie 20 Patienten unter Vorinostat auftauchen und unter Mogamulizumab 64 Patienten ansprechen, was uns im Endeffekt zeigt, dass unabhängig der Gewichtung dort eine Verbesserung zu sehen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wir müssen langsam zum Ende dieser Anhörung kommen. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit geben, diese 80 Minuten Revue passieren zu lassen und eine Zusammenfassung aus seiner Sicht zu geben. Wer will das machen? – Herr Dr. Döb.

Herr Dr. Döb (Kyowa Kirin): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben durch Fragen zu unserer innovativen Therapieoption in der Indikation CTCL und spezifisch bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom unter Mogamulizumab. Wir haben gehört, Mogamulizumab ist ein defucolysierter humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Zerstörung der malignen T-Zellen durch einen neuartigen Mechanismus, der den Chemokinrezeptor 4 behindert, auslöst. Da CCR 4 immer auf den T-Zellen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom vorhanden sind, ermöglicht es Mogamulizumab diesen natürlichen Körperzellen des körpereigenen Immunsystems, diese malignen Zellen zu identifizieren und die Zerstörung dieser Zellen einzuleiten. Als Ergebnis dieser Wirkung lässt sich ableiten – das haben wir auch diskutiert –, dass Mogamulizumab eine optimale Aktivität gegen die Krankheit ermöglicht und gleichzeitig das Potenzial für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu anderen bereits zugelassenen Behandlungen deutlich minimiert, aber wir haben auch über nicht zugelassene Behandlungen gesprochen und über dieses Thema diskutiert.

Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir mit MAVORIC die größte in diesen seltenen Indikationen durchgeführte randomisierte multizentrische Studie durchgeführt und eine aus unserer Sicht auf jeden Fall herausragende Evidenz der Phase III vorgelegt haben. Die besprochenen Endpunkte – und das haben wir auch noch mal gehört, auch von Herrn Wörmann gerade, zum Beispiel PFS, er sprach auch von PFS plus – sind genau die richtigen. Nicht nur das PFS, sondern auch das Ansprechen in einzelnen Kompartimenten haben wir ausführlich diskutiert. Auch hier haben wir über die entsprechenden Stellungnahmen der beteiligten Fachgesellschaften gehört, dass dies die wichtigen Dinge sind, auf die man hier achten muss, eben Ansprechen in der Haut, im Blut, im Lymphknoten und in den inneren Organen und damit die einhergehende Lebensqualität der betroffenen Patienten, gemessen mit den verschiedenen Instrumenten, wie FACT-G, Itchy-QoL und Skindex-29. Sie sind alle patientenrelevant und müssen nach unserer Auffassung in der Gesamtbetrachtung berücksichtigt werden.

Insbesondere möchte ich die zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen noch einmal betonen – wir haben es gerade angesprochen – für das Hautansprechen, aber dementsprechend auch im Knoten. Diese zeigen einen erheblichen Vorteil für Mogamulizumab. Die Wirksamkeit von Mogamulizumab zeigt sich durch eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens – das haben wir ausführlich diskutiert – und der sogenannten Overall Response Rate bei stark vorbehandelten Patienten im Vergleich zum Komparator. Das Ergebnis wurde in einer stark vorbehandelten Population nachgewiesen, darunter Patienten mit einer sehr hohen Knotenbelastung. Dies ist uns noch mal ein wichtiger Punkt von Stadium I b bei Mycosis fungoides bis Stadium 3, 4 und Sézary-Syndrom. Am Ende zeigt sich, dass das PFS mit dem Krankheitsstadium und bei Patienten mit Blutbeteiligung entsprechend zunahm. Im Gegensatz dazu variieren die Ergebnisse für die Vergleichskohorten nicht von Stadium zu Stadium, was zeigt, dass Mogamulizumab bei Patienten mit der höchsten Krankheitslast einen hohen klinischen Nutzen und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patienten hat.

Darüber hinaus – und das war wirklich einzigartig in dieser Studie – wurde ein signifikantes Ansprechen auf die Behandlung in der Haut und anderen relevanten Kompartimenten festgestellt. Analysen anderer klinischer Endpunkte zeigen ebenfalls einen starken Nutzen für die Patienten, der über alle Krankheitsstadien konsistent war.

Mogamulizumab zeigte ein günstiges Vergleichs-/Verträglichkeitsprofil, das sich folglich von dem des Komparators unterscheidet und wurde auch als Nebenwirkungsprofil von der EMA als nicht schwerwiegend eingestuft, wir haben am Anfang gehört von Herrn Zech, um letztlich eine Begrenzung der Behandlungsdauer zu rechtfertigen. Darüber hinaus konstatiert auch der G-BA in der frühen Nutzenbewertung vom 15. September 2020 ebenso, dass wahrscheinlich ein unter Schätzwerteffekt im patientenrelevantem Gesamtüberleben zugunsten von Mogamulizumab vorliegt. Da kann ich nur sagen, dem können wir nur beipflichten und sehen unsere Einschätzung, dass es sich bei Mogamulizumab um eine Therapieoption mit einem beträchtlichen Zusatznutzen handelt, bestätigt.

Ich möchte die Beiträge zu den heute diskutierten Themen – wir haben gesprochen über Komparatoren gegenüber Mogamulizumab, insbesondere das Nebenwirkungsprofil hat, glaube ich, alle sehr bewegt, die Rücklaufquoten in den Studien, um hier auch noch mal das Thema der Lebensqualität zu diskutieren. Insbesondere, und da, denke ich, wird es in Zukunft noch weitere Therapieoptionen geben, die Zulassung von neuen HDAC-Inhibitoren, die sich

aber hoffentlich am Ende wie bei Mogamulizumab auch vergleichen lassen, wenn wir über eine zVT sprechen.

Am Ende möchte ich noch mal aufnehmen – Herr Wörmann hat es gesagt –, dass in dieser Indikation ein Overall Survival äußerst schwierig als primärer Endpunkt zu setzen ist. Wir hatten das auch mal diskutiert intern mit anderen der Beteiligten, die sich in dieser Indikation auskennen und die auch bestätigt haben, da müsste man Studien mindestens über acht bis zehn Jahre führen. All diese Dinge bestätigen uns zumindest in unserer Sichtweise. Wenn es Punkte gibt, die für Sie weiterhin interessant sind, würden wir das gerne aufgreifen und Ihnen in der nächsten Woche zusenden, falls etwas unklar geblieben ist. Ich bedanke mich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Döß, für diese ausführliche Zusammenfassung. Ich möchte mich bei allen Fragestellern und vor allem jenen, die geantwortet haben, ganz herzlich für diese wirklich ausgesprochen ausführliche Anhörung bedanken. Wir haben jetzt fast eineinhalb Stunden durchgemacht. Sie können sicher sein, dass alle Ergebnisse dieser Anhörung in die weiteren Beratungen des G-BA einfließen werden. Die Sitzung ist geschlossen. – Vielen Dank und auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:32 Uhr