

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Mogamulizumab (D-544)**

Videokonferenz 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. Döß, 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. Döß, bitte, Sie haben das Wort.

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

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

**Herr Dr. Döß (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 Döß, 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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate 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 Tumorlast 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 Tumorlast in der Haut und im Blut, nicht nur zur Prognose, wie Herr Zech gesagt hat, sondern auch zur Tumorlast. 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 mürbe, 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 Döß, bitte.

**Herr Dr. Döß (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 Döß, bitte.

**Herr Dr. Döß (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. Döß.

**Herr Dr. Döß (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 Döß.

**Herr Dr. Döß (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 Schilddrüsen substitution. 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. Döb.

**Herr Dr. Döb (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. Döb. – 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 rezidivierten, 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 Tino-stamustin –, 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 Döb 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 herkommen, 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 Hämatoonkologen 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