

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mogamulizumab (POTELIGEO®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der von Mogamulizumab vermittelten Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (interne Darstellung Kyowa Kirin).....	7
Abbildung 2-2: Interaktion zwischen dem defucosylierten Antikörper Mogamulizumab und CCR4 in der Zellmembran der Zielzellen (interne Darstellung Kyowa Kirin). ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; CCR4: C-C-Chemokinrezeptor 4; MDC: <i>Macrophage-Derived Chemokine</i> ; TARC: <i>Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin</i> ; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCL17	C-C-Chemokinligand 17
CCL22	C-C-Chemokinligand 22
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor 4
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom (<i>cutaneous T-cell lymphoma</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
IgG1	Immunglobulin G1
MDC	<i>Macrophage-Derived Chemokine</i>
MF	Mycosis fungoides
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer
SS	Sézary-Syndrom
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin
TH2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
T _{reg}	Regulatorische T-Zellen

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mogamulizumab
Handelsname:	POTELIGEO®
ATC-Code:	L01XC25

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15246391	EU/1/18/1335/001	4 mg/ml	1 Durchstechflasche (5 ml)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Mogamulizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, defucosylierter monoklonaler Antikörper gegen den C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4) und der weltweit erste Antikörper gegen diesen Rezeptor, der eine Zulassung als Arzneimittel erhalten hat [1]. CCR4, das Zielmolekül von Mogamulizumab, wird von unterschiedlichen Populationen von aktivierten T-Lymphozyten exprimiert, unter anderem von regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) und bestimmten Typ-2-T-Helferzellen (TH2-Zellen). Insbesondere weisen praktisch alle T-Lymphozyten, die in die Haut einwandern, diesen Rezeptor auf ihrer Oberfläche auf. Diese Zellen können durch die CCR4-Liganden CCL17 (auch bekannt als thymusaktivitätsreguliertes Chemokin; TARC) und CCL22 (auch bekannt als *Macrophage-Derived Chemokine*; MDC) aktiviert werden, die unter anderem von Keratinozyten in der Epidermis produziert werden und chemotaktisch wirken, wodurch sie die Extravasation von T-Zellen in die Haut fördern [2, 3]. Bei kutanen T-Zell-Lymphomen (*cutaneous T-cell lymphoma*; CTCL), zu denen auch die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS) zählen, liegt pathophysiologisch eine klonale Expansion von malignen T-Lymphozyten vor, die CCR4 überexprimieren und in großer Zahl in die Haut einwandern [4]. In der Haut rufen diese T-Lymphozyten dann langanhaltende Entzündungen sowie Verdickungen und Verkrustungen hervor [3].

Für Mogamulizumab wurde in präklinischen Studien *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass dessen Bindung an CCR4 auf der Oberfläche der T-Lymphozyten Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*; ADCC) auslöst [1]. Dabei kommt es nach Binden von Mogamulizumab an das CCR4-Protein auf der Oberfläche der Zielzelle zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), die als Effektorzellen des Signalwegs die Zielzelle letztendlich zerstören (Abbildung 2-1). Entsprechend kommt es nach einer Behandlung mit Mogamulizumab zu einer Reduktion von CCR4-positiven T_{reg} und anderen CCR4-positiven T-Lymphozyten im peripheren Blut und in den Hautläsionen von CTCL-Patienten [5].

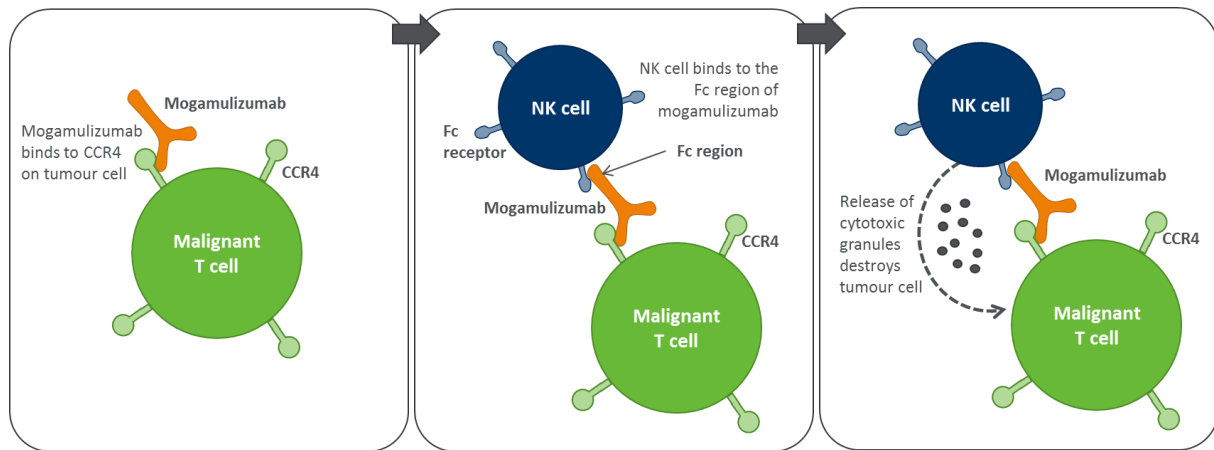


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der von Mogamulizumab vermittelten Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (interne Darstellung Kyowa Kirin)

Auf molekularer Ebene werden die NK-Zellen durch das Binden von Mogamulizumab an den Lymphozytenrezeptor Fc γ IIIa aktiviert [6]. Als Immunglobulin der Klasse IgG1 weist Mogamulizumab zwei Oligosaccharid-Bindestellen auf [7]. Die an IgG1 bindenden Oligosaccharide weisen eine komplexe Struktur auf und enthalten häufig L-Fucose als Strukturelement. Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* im Mausmodell haben gezeigt, dass die Struktur der an das IgG1 gebundenen Oligosaccharide die Bindung des Antikörpers an den Fc γ IIIa und damit die Aktivierung der ADCC beeinflussen kann, wobei dem Vorhandensein von L-Fucose in der Oligosaccharidstruktur eine besonders entscheidende Rolle zukommt [8, 9]. Mogamulizumab wird daher in einem speziellen Verfahren mit einem Oligosaccharidgerüst ohne L-Fucose (defucosyliert) hergestellt (Abbildung 2-2). Dadurch wird mit diesem Antikörper eine stärkere ADCC-Aktivierung erzielt als mit herkömmlichen fucosylierten Antikörpern [9, 10].

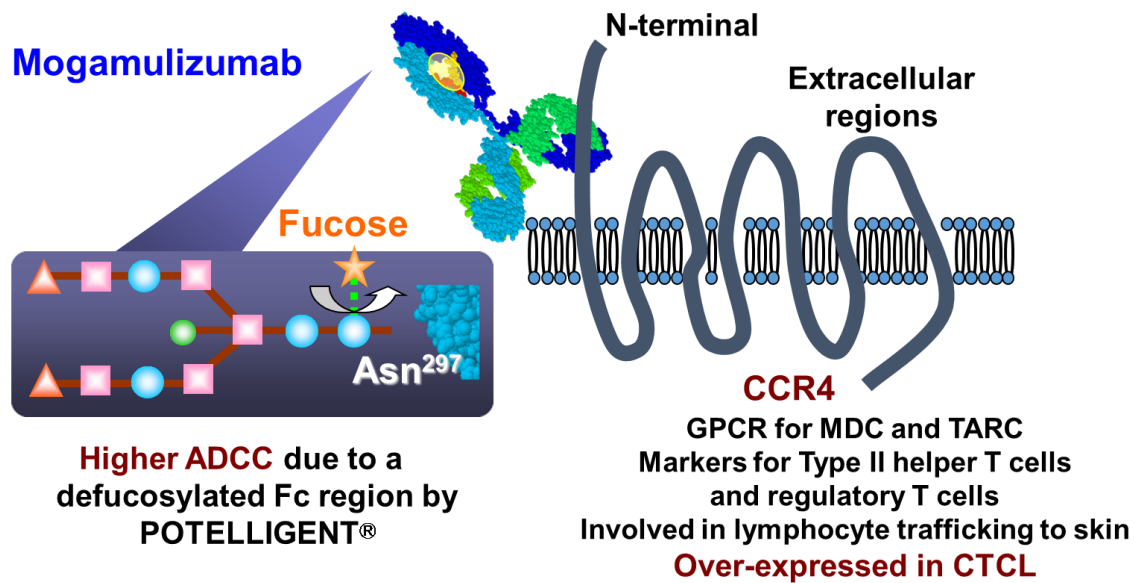


Abbildung 2-2: Interaktion zwischen dem defucosylierten Antikörper Mogamulizumab und CCR4 in der Zellmembran der Zielzellen (interne Darstellung Kyowa Kirin). ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; CCR4: C-C-Chemokinrezeptor 4; MDC: *Macrophage-Derived Chemokine*; TARC: *Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin*; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
POTELIGEO ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.	ja	22.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-3 ist die Fachinformation mit Stand Oktober 2019.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben zu Mogamulizumab stammen aus internen Unterlagen der Kyowa Kirin GmbH.

Der Darstellung des Wirkmechanismus von Mogamulizumab liegen die Angaben der Fachinformation von POTELIGEO® zugrunde. Ergänzt wurden diese Angaben durch Informationen aus entsprechenden Fachpublikationen.

Eine gesonderte systematische Literaturrecherche wurde für die Angaben in Modul 2 nicht durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Kyowa Kirin GmbH (2018): POTELIGEO®; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 14.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, et al. (1999): The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature*; 400(6746):776-80.
3. Wu XS, Lonsdorf AS, Hwang ST (2009): Cutaneous T-cell lymphoma: roles for chemokines and chemokine receptors. *J Invest Dermatol*; 129(5):1115-9.
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. 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.
6. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV (2000): Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*; 6(4):443-6.
7. Sutton BJ, Phillips DC (1983): The three-dimensional structure of the carbohydrate within the Fc fragment of immunoglobulin G. *Biochem Soc Trans*; 11 Pt 2:130-2.
8. Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, Shoji-Hosaka E, Kanda Y, Sakurada M, et al. (2003): The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem*; 278(5):3466-73.
9. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, et al. (2004): Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res*; 64(6):2127-33.

10. Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, et al. (2010): Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res; 16(5):1520-31.