

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mogamulizumab (POTELIGEO®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 3 A

*Behandlung der Mycosis fungoides (MF) oder des
Sézary-Syndroms (SS) bei Erwachsenen, die mindestens
eine vorherige systemische Therapie erhalten haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 10.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	62
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ISCL-/EORTC-Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms (modifiziert nach [8, 11])	15
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom (Quelle [8]).....	16
Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom nach Krankheitsstadium (modifiziert nach [8])	17
Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz von CTCL, Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in Deutschland.....	23
Tabelle 3-5: Inzidente und prävalente Fälle von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in Deutschland nach Krankheitsstadium (Schätzung auf Grundlage der Angaben in [5])	24
Tabelle 3-6: Entwicklung der Inzidenz von peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen (ICD-10-Code C84) in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2016 (Quelle [24, 25])	25
Tabelle 3-7: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in den nächsten 5 Jahren.....	26
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-9: Medianes Überleben von Patienten in fortgeschrittenen Stadien von MF und SS nach [5]	29
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	41
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe	45
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der Subtypen der kutanen T-Zell-Lymphome in den USA. MF: Mycosis fungoides; SS: Sézary-Syndrom (Quelle [4]).	12
Abbildung 3-2: Typische Hauterscheinungen von Mycosis fungoides sind je nach Krankheitsstadium gerötete und juckende Makulae bzw. Patches (A), Plaques (B) oder Tumore (C). Für das Sézary-Syndrom ist hingegen die Erythrodermie (D) typisch (Quellen [4, 10]).	14
Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens bei Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom nach Krankheitsstadium (Quelle [5]).	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Allo-HSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (<i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers
AVP	Apothekenverkaufspreis
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor 4
CD30	<i>Cluster of differentiation 30</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CBCL	Kutanes B-Zell-Lymphom (<i>cutaneous B cell lymphoma</i>)
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom (<i>cutaneous T cell lymphoma</i>)
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DDG	Deutsche dermatologische Gesellschaft
DSS	<i>Disease specific survival</i>
ECP	Extrakorporale Photopherese
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDAC	Histon-Deacetylase
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISCL	<i>International Society for Cutaneous Lymphomas</i>
IU	<i>International Unit</i>
LyP	Lymphomatoide papulose
MF	Mycosis fungoides
OS	<i>Overall survival</i>
pcALCL	<i>Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i>
PUVA	Psoralen-unterstützte UVA-Therapie

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RDP	<i>Risk of disease progression</i>
RKI	Robert Koch Institut
SS	Sézary-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
TNMB	<i>Tumor/node/metastasis/blood</i>
TSEBT	<i>Total skin electron beam therapy</i>
ZRKL	Zentralregister für kutane Lymphome

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Mogamulizumab wurde bei der Zulassung von POTELIGEO® durch die Europäische Kommission wie folgt festgelegt [1]:

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

Bei POTELIGEO® (Mogamulizumab) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU. Die „*Orphan Drug Designation*“ wurde am 14. Oktober 2016 erteilt (EU/3/16/1756) und mit der Veröffentlichung des *European Public Assessment Report* (EPAR) abschließend bestätigt [2, 3].

Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein (Kriterium 1b). POTELIGEO® (Mogamulizumab) weist gemäß *Orphan Maintenance Assessment Report* der *European Medicines Agency* (EMA) einen klinisch relevanten Vorteil für Patienten mit MF oder SS auf, bei denen vorherige Therapieversuche gescheitert sind, und erfüllt somit Kriterium 1b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000. Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) begründet diesen Vorteil unter anderem damit, dass ein Ansprechen auf die Behandlung in mehreren von der Krankheit betroffenen Kompartimenten nachgewiesen wurde [4]:

Although satisfactory methods of treatment of the condition have been authorised in the European Union, the assumption that Poteligeo may be of potential significant benefit to those affected by the orphan condition still holds. The sponsor has provided clinical data documenting responses in multiple compartments of disease (such as skin, blood and lymph nodes) in patients who have previously failed multiple lines of available treatments. The COMP considered that this constitutes a clinically relevant advantage.

Für die Bewertung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 gilt:

„Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.“

Die Nummern 2 und 3 nach Satz 3 sind der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gefordert; eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss somit im Dossier nicht benannt werden. Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 21.06.2018 statt (Vorgangsnummer 2018-B-065) [5]. In der Beratung wies die Geschäftsstelle des G-BA auf die Sonderregelungen hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens hin. Da es sich bei Mogamulizumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 handelt, wird gemäß dieser Sonderregelungen eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht festgelegt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da es sich bei Mogamulizumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 handelt, wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht festgelegt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von POTELIGEO® (Mogamulizumab) wurde der Fachinformation entnommen. Ausführungen zum Orphan-Drug-Status von POTELIGEO® stammen aus der *Public Summary of Opinion on Orphan Designation* sowie dem *Orphan Maintenance Report* der EMA. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a SGB V, die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie die Verfahrensordnung des G-BA angegeben.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (2016): Public summary of opinion on orphan designation. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216095.pdf.
3. European Medicines Agency (2018): European Public Assessment Report POTELIGEO. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. European Medicines Agency (2018): Orphan Maintenance Assessment Report POTELIGEO (mogamulizumab) - Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/poteligeo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-065 Mogamulizumab zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) sind hämatologische Krebserkrankungen der T-Lymphozyten mit einer Beteiligung der Haut, die häufiger bei Männern als bei Frauen und in einem fortgeschrittenen Alter auftreten [1]. Sie werden klassifiziert als Non-Hodgkin Lymphome, da bei ihnen die für die selteneren Hodgkin Lymphome typischen Reed-Sternberg-Zellen nicht vorkommen. Non-Hodgkin Lymphome können sich aus B-Lymphozyten, die im Knochenmark gebildet werden und primär für die Produktion von Antikörpern zuständig sind, oder aus T-Lymphozyten entwickeln, die einen Teil ihrer Entwicklung im Thymus durchleben und pathogene Zellen direkt zerstören oder die Aktivitäten anderer Lymphozyten modulieren können. Non-Hodgkin Lymphome, die sich aus T-Lymphozyten entwickeln und zu denen auch die CTCL gehören, machen etwa 15 % aller Non-Hodgkin Lymphome aus [2]. Die beiden wichtigsten Formen der CTCL, die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS), haben ihrerseits einen Anteil von 2 – 3 % an allen Non-Hodgkin Lymphomen [3]. Neben der MF und dem SS existieren weitere Subtypen der CTCL, etwa das kutane CD30+ anaplastische großzellige T-Zell-Lymphom und das Panniculitis-ähnliche T-Zell-Lymphom. Etwa 72 % aller CTCL sind dem Subtyp MF und bis zu 3 % der Fälle dem SS zuzurechnen, andere Subtypen sind für ca. 25 % der CTCL-Erkrankungen verantwortlich (Abbildung 3-1).

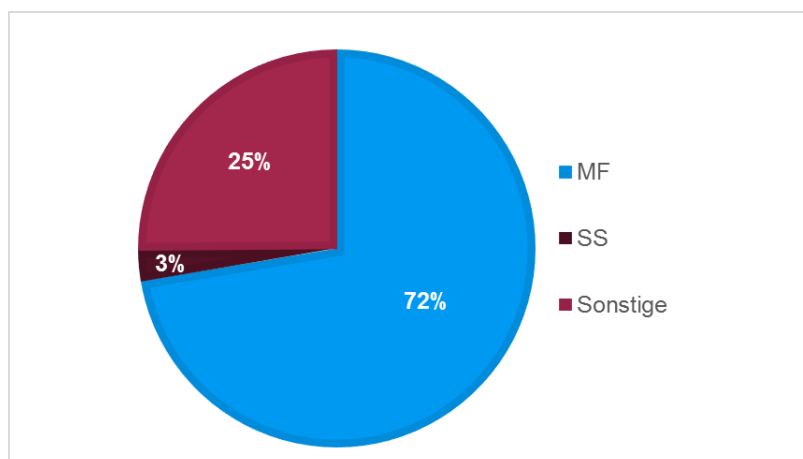


Abbildung 3-1: Verteilung der Subtypen der kutanen T-Zell-Lymphome in den USA. MF: Mycosis fungoides; SS: Sézary-Syndrom (Quelle [4]).

Neben der Haut können bei MF und SS auch das Blut, die Lymphknoten oder andere innere Organe durch das Lymphom betroffen sein. Typische Symptome der MF sind Hautsymptome, die sich als Rötungen (Makulae bzw. Patches), Plaques oder Tumore präsentieren können. Das SS ist klinisch und pathologisch nah mit der MF verwandt, weist jedoch im Vergleich eine erheblich stärkere Blutbeteiligung auf, die häufig die Form einer Leukämie hat und zu einer Vergrößerung der Lymphknoten führt. Grundsätzlich nimmt das SS meist einen schwereren Verlauf als die MF, wobei die Stadieneinteilung der beiden Krankheiten bezüglich der Prognose zu berücksichtigen ist [5].

MF und SS sind mit sehr seltenen Ausnahmen (z. B. durch Spontanremission in frühen Stadien oder durch eine allogene Stammzelltransplantation in weit fortgeschrittenen Stadien) nicht heilbare Krankheiten, sodass ihre Therapie grundsätzlich palliativ zu verstehen ist [6]. Die Krankheit verläuft in der Regel fortschreitend und ohne Therapiemöglichkeiten, die langfristig eine Remission erzielen können [6]. Es werden allerdings frühe und fortgeschrittene Stadien unterschieden, deren Prognose sich deutlich voneinander unterscheiden: Frühe Stadien sind typischerweise indolent (langsam wachsend) und verlaufen lange ohne Komplikationen. Diese frühen Stadien werden häufig nur mit einem abwartenden Management (*watch and wait*) begleitet oder mit topischen Mitteln behandelt [6]. In fortgeschrittenen Stadien, zu denen auch das SS gehört, ist der Krankheitsverlauf hingegen häufig aggressiv, sodass sich die Krankheit rasch auf Lymphknoten und innere Organe ausbreitet. Patienten in fortgeschrittenen Stadien entwickeln oft schwerwiegende und letztendlich tödlich verlaufende Komplikationen [7]. Die Behandlung erfolgt in diesen Fällen meist systemisch, wobei aufgrund des typischerweise mehrfach therapierefraktären Verlaufs auch unspezifisch wirksame Zytostatika und in Europa nicht zugelassene Medikamente zum Einsatz kommen können [6, 8].

Diagnose und klinische Stadien

Die unterschiedlichen Formen der CTCL stellen unterschiedliche Anforderungen an die Diagnostik, da sie sich in ihrer klinischen Präsentation unterscheiden. So basiert die Diagnose der MF auf klinischen, hämatologischen, immunopathologischen und molekularbiologischen Aspekten der Erkrankung [9]. Die klinischen Hauterscheinungen der MF werden nach Schweregrad als gerötete und juckende Makulae bzw. Patches, Plaques oder Tumore klassifiziert (Abbildung 3-2) [4]. Die Diagnose des SS basiert hingegen auf molekularbiologischen und zytometrischen Nachweisen für das Vorliegen besonderer entarteter T-Lymphozyten (den sogenannten Sézary-Zellen) im Blut. In der Haut präsentiert sich das SS meist in Form einer Erythrodermie, d. h. einer juckenden Rötung der Haut am ganzen Körper, die mindestens 80 % der Körperoberfläche betrifft (Abbildung 3-2). Hinzu kommen häufig feine Abschuppungen der Haut und eine Verhornung der Handflächen und Fußsohlen (Hyperkeratose).

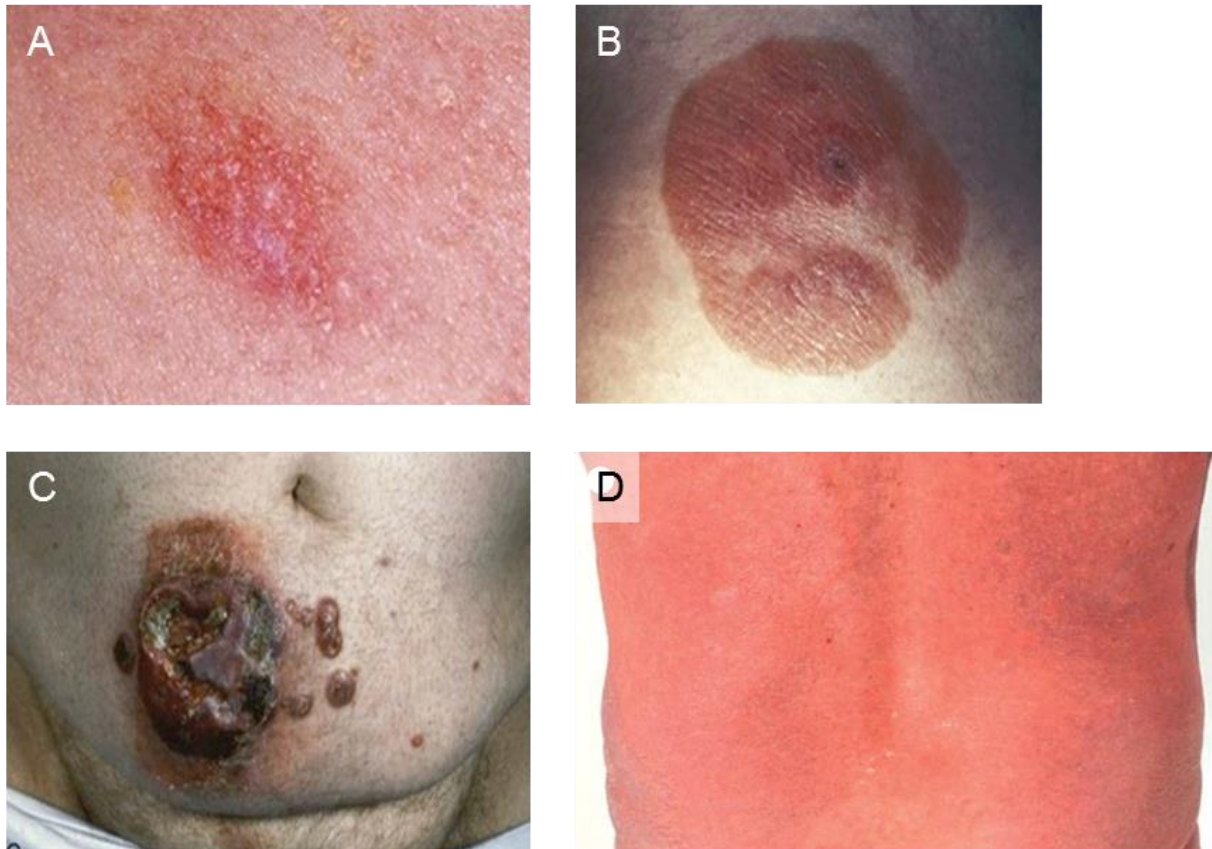


Abbildung 3-2: Typische Hauterscheinungen von Mycosis fungoides sind je nach Krankheitsstadium gerötete und juckende Makulae bzw. Patches (A), Plaques (B) oder Tumore (C). Für das Sézary-Syndrom ist hingegen die Erythrodermie (D) typisch (Quellen [4, 10]).

Zusätzlich zur grundsätzlichen Unterscheidung von MF und SS werden verschiedene Stadien dieser Erkrankungen voneinander abgegrenzt. Die TNMB-Klassifizierung (*tumor/node/metastasis/blood*) der *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) und der *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) nimmt dazu eine Einstufung des Krankheitsstadiums in vier potenziell betroffenen Kompartimenten (Haut, Lymphknoten, innere Organe, Blut) vor. Das gebräuchliche TNM-System wird dabei um eine Bewertung im Kompartiment Blut ergänzt, da es sich bei CTCL um Tumore des Blutes handelt und die Blutbeteiligung einen erheblichen prognostischen Wert aufweist [11]. Für die Klassifizierung werden z. B. die Hautsymptome der Krankheit auf einer vierstufigen Skala bewertet, wobei der Anteil der befallenen Körperoberfläche sowie das Vorhandensein von Tumoren oder Erythrodermie den Skalenwert bestimmen (Tabelle 3-1). In Kombination mit den Befunden in den anderen Kompartimenten wird dann das klinische Stadium der Erkrankung bestimmt, das von Stadium I (Hautrötungen und/oder Plaques ohne Beteiligung anderer Kompartimente) über die Stadien II (Tumore oder Hautrötungen bzw. Plaques mit Befall der Lymphknoten) und III (Erythrodermie mit fehlender oder geringer Blutbeteiligung) bis zu Stadium IV (beliebige Hautsymptome mit histologisch gesichertem, ausgedehntem Befall der Lymphknoten und/oder Metastasen in inneren Organen und/oder hoher Tumorlast im Blut) reicht (Tabelle 3-2). Innerhalb dieser Stadien kann zudem je nach Befund weiter

differenziert werden. So sind z. B. in Stadium IA $\leq 10\%$ der Hautoberfläche von Patches und/oder Plaques bedeckt, während in Stadium IB $\geq 10\%$ der Hautoberfläche betroffen sind [11].

Tabelle 3-1: ISCL-/EORTC-Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms (modifiziert nach [8, 11])

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Makulae, Papulae und Plaques $\leq 10\%$ der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques \pm Makulae
T2	Makulae, Papulae und Plaques $\geq 10\%$ der Hautoberfläche a) Makulae, b) Plaques \pm Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumore (≥ 1 cm)
T4	Erythrodermie ($\geq 80\%$ Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknoten palpabel*
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₃) a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
M: Viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung
B: Peripheres Blut	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut ($< 5\%$) a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut ($\geq 5\%$) a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast ($\geq 1.000/\text{ml}$ Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)
* Definiert als feste, ungleichmäßige, angehäuften oder unbewegliche Lymphknoten oder Lymphknoten mit einer Größe von $\geq 1,5$ cm in der längsten Achse. CTCL: Kutane T-Zell-Lymphome; NCILN: <i>National Cancer Institute lymph node</i>	

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom (Quelle [8])

Stadium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0; 1
IB	2	0	0	0; 1
IIA	1; 2	1; 2	0	0; 1
IIB	3	0 – 2	0	0; 1
IIIA	4	0 – 2	0	0
IIIB	4	0 – 2	0	1
IVA1	1 – 4	0 – 2	0	2
IVA2	1 – 4	3	0	0 – 2
IVB	1 – 4	0 – 3	1	0 – 2

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die TNMB-Klassifikation geeignet ist, um prognostische Aussagen insbesondere zur Lebenserwartung der Patienten zu machen. Im Median leben Patienten nach der Diagnose eines MF oder SS bei einem 5-Jahres-Überleben von 75 % zwar 18,3 Jahre, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist die Lebenserwartung der Patienten jedoch teilweise erheblich geringer. So beträgt die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre nach der Diagnose der Krankheit noch zu leben, bei Patienten im Krankheitsstadium IIIB etwa nur ca. 40 % und im Stadium IVB sogar unter 20 % (Abbildung 3-3). Generell lassen sich anhand der Prognose die frühen Stadien IA bis IIA von den fortgeschrittenen Stadien IIB bis IVB abgrenzen [8].

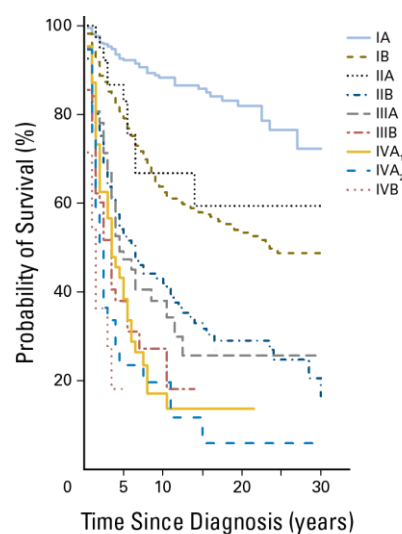


Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens bei Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom nach Krankheitsstadium (Quelle [5]).

Gemäß der TNMB-Klassifizierung wird die überwiegende Mehrheit der MF-Fälle den Stadien IA oder IB zugeordnet. Bei Vorliegen eines Sézary-Syndroms werden die Patienten hingegen aufgrund der hohen Anzahl von Sézary-Zellen im Blut stets dem Stadium IV zugeordnet. Dementsprechend ist das Sézary-Syndrom grundsätzlich als die schwerwiegendere Erkrankung anzusehen, die auch mit einer deutlich reduzierten medianen Überlebenszeit einhergeht. Diese beträgt bei Patienten mit MF etwa 20 Jahre, sinkt bei Patienten mit SS jedoch auf lediglich etwa 3 Jahre nach der Diagnose [5].

Therapie

Die Behandlung von MF und SS erfolgt je nach Ausprägung und Stadium der Krankheit mit hautgerichteten Therapien, systemischen Behandlungen, die bestimmte biologische Signalwege des Krankheitsgeschehens direkt modulieren, oder zytostatischen Medikamenten. Die Therapiestrategie muss aufgrund des heterogenen Krankheitsbilds und der oft bereits langen Krankheitsgeschichte grundsätzlich patientenindividuell gewählt werden. Maßgeblich für die Therapieentscheidung sind dabei neben Ausprägung und Stadium der Krankheit auch deren Progressionsgeschwindigkeit, das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten sowie die Art und Anzahl der vorangegangenen Behandlungen [6, 8]. Grundsätzlich ist die Evidenz für die Behandlung von MF und SS aufgrund der Seltenheit der Erkrankung allerdings sehr begrenzt, wie auch der G-BA in der Bewertung der Off-Label-Anwendung von liposomalem Doxorubicin beim kutanen T-Zell-Lymphom angemerkt hat [12].

Die Erstbehandlung des frühesten Krankheitsstadiums IA sollte gemäß der aktuell gültigen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ meist topisch (z. B. mit Kortikosteroiden oder Retinoiden) erfolgen, sofern ein abwartendes Management nicht ausreichend ist [8]. Für alle späteren Stadien empfiehlt die Leitlinie in der Erstlinienbehandlung zunächst eine Psoralen-unterstützte UVA-Therapie (PUVA), die je nach Patient und Krankheitsstadium lokal unter Verwendung einer Methoxsalen-haltigen Salbe oder unter Verwendung von oralem Methoxsalen erfolgen kann. In frühen Stadien (IA bis IIA) kommt alternativ eine lokale Radiotherapie als Erstlinienbehandlung in Frage, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien (IIB bis IVB) die PUVA mit den systemisch wirkenden Arzneimitteln Bexaroten und Interferon alfa-2a kombiniert werden kann (Tabelle 3-3). Bei Vorliegen von Tumoren ist in der Erstlinie ergänzend zur PUVA außerdem die lokale Radiotherapie dieser Tumoren angezeigt [8].

Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom nach Krankheitsstadium (modifiziert nach [8])

Krankheitsstadium	Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie
IA	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Steroide Klasse III-IV • PUVA • UVB-311nm 	<ul style="list-style-type: none"> • Topisches BCNU/Carmustin • Mechlorethaminhydrochlorid 0,02 % Gel • Bexarotengel • Topische Immuntherapien (z. B. Imiquimod, Resiquimod)

I B – II A	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA-Creme • UVB-311nm 	<p>Optionen der Stufe I A zuzüglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUVA + IFN-α • PUVA + Bexaroten • Bexaroten • Acitretin • Lokale Radiotherapie • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy)
II B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten und RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie für Tumoren • Gemcitabin • Doxorubicin • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) • Brentuximab Vedotin • Pralatrexat • Ggf. allogene Stammzelltransplantation
III	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA/UVB-311 nm, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten • Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN-α, MTX, Bexaroten oder PUVA 	<p>Optionen der Stufe II B zuzüglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab
IV A	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten • RT für Tumoren 	Optionen der Stufe II B
IV B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten • RT für Tumoren 	<p>Optionen der Stufe II B zuzüglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP/CHOP-like-Polychemotherapie • Alemtuzumab • Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid
Sézary-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Extrakorporale Photopherese (ECP), ggf. kombiniert mit PUVA, IFN-α und/oder Bexaroten • PUVA kombiniert mit IFN-α und/oder Bexaroten 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema) • Bexaroten • Niedrig dosiertes Methotrexat • Ganzhaut- Elektronenbestrahlung • Alemtuzumab i.v. oder niedrig dosiert s.c. (anti-CD52-Antikörper) • Doxorubicin, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin • Allogene Stammzelltransplantation • Brentuximab Vedotin
<p>PUVA: Psoralen-unterstützte UVA-Therapie; BCNU: Carmustin; IFN-α: Interferon alfa; MTX: Methotrexat; RT: Radiotherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison/Prednisolon</p>		

Aufgrund des meist mehrfach therapierefraktären Verlaufs von MF und SS erhalten zahlreiche Patienten nach der geschilderten Erstlinienbehandlung weitere Therapien. Da die MF nach Therapieerfolgen zwar häufig in refraktärer Form rezidiert (d. h. die vormals wirksame Therapie führt beim Rezidiv nicht mehr zu einem Behandlungserfolg), in frühen Stadien aber indolent verläuft, erhalten Patienten im Laufe ihrer oft mehrjährigen Krankheitsgeschichte meist zahlreiche unterschiedliche Behandlungen. Nach der Erstlinientherapie mit PUVA, die in fortgeschrittenen Stadien mit Bexaroten, Interferon alfa-2a und/oder lokaler Radiotherapie kombiniert werden kann, empfehlen die deutschen Leitlinien dafür verschiedene systemisch wirkende Arzneimittel sowie in bestimmten Fällen extrakorporale Photopherese (ECP), lokale Radiotherapie und Ganzkörperelektronenbestrahlung (*Total Skin Electron Beam Therapy*; TSEBT) [6, 8].

Sofern eine systemische Therapie erforderlich ist, werden Modulatoren der biologischen Signalwege wie Bexaroten, Interferon alfa-2a und (bei CD30+ positiven Lymphomen) das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin bevorzugt eingesetzt. Diese Wirkstoffe weisen aufgrund ihrer spezifischen Wirkung eine Zulassung speziell für das Anwendungsgebiet CTCL auf. In den USA sind außerdem die Histon-Deacetylase-(HDAC-) Inhibitoren Vorinostat und Romidepsin mit diesem spezifischen Anwendungsgebiet zugelassen, die auch in Europa eine mögliche Therapieoption darstellen können [6, 8]. In weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien bzw. bei Patienten, die auf Bexaroten, Interferon alfa-2a und Brentuximab Vedotin nicht (mehr) ansprechen, können außerdem Zytostatika (in Monotherapie oder im Rahmen des CHOP-Schemas, d. h. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison/Prednisolon) zur Anwendung kommen [13]. Eine häufige Therapieoption ist die Monotherapie mit niedrig dosiertem Methotrexat, obwohl dieser Wirkstoff gemäß Zulassung nur in hoher Dosis und in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Lymphomen „von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad“ eingesetzt werden sollte [14]. Bei sehr weit fortgeschrittener Erkrankung werden in den aktuellen Leitlinien außerdem die Arzneimittel Alemtuzumab und Denileukin difitox als Therapieoptionen genannt, obwohl die Hersteller dieser Wirkstoffe die Zulassung für die Behandlung von Lymphomen in beiden Fällen bereits vor mehreren Jahren zurückgegeben haben [15, 16].

Eine Möglichkeit zur Therapie von Patienten mit SS oder fortgeschrittener MF ist zudem die ECP, bei der den Patienten Blut entnommen wird, aus dem dann die weißen Blutkörperchen isoliert werden. Die weißen Blutkörperchen werden anschließend, analog zur PUVA-Therapie der Haut, mit einem Psoralen-Derivat und UVA-Licht behandelt und die photoaktivierten Zellen dem Patienten zurückgegeben [7].

In wenigen Fällen mit aggressiven Krankheitsverläufen kommt zudem eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (*allogenic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT) in Frage. Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Folgekomplikationen, der körperlichen Verfassung der Patienten, die sich häufig bereits in einem fortgeschrittenen Alter befinden, und der fraglichen Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders ist diese Behandlung jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der MF- und SS-Patienten eine geeignete Therapieoption.

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut der Zulassung von POTELIGEO[®] wird Mogamulizumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die bereits eine vorherige systemische Therapie erhalten haben [17]. Da diese Patienten bereits mit einem systemisch wirkenden Arzneimittel behandelt worden sind, die Erstlinientherapie jedoch gerade in frühen Krankheitsstadien topisch oder phototherapeutisch erfolgt, ist davon auszugehen, dass die für eine Behandlung mit Mogamulizumab in Frage kommenden Patienten sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Mogamulizumab ist darüber hinaus anzunehmen, dass dessen Anwendung in den meisten Fällen vor dem Einsatz einer Chemotherapie stehen wird, da diese Therapieoption häufig nur als *ultima ratio* in Betracht kommt. Die Patienten können ferner für eine Behandlung mit den nur in den USA zugelassenen HDAC-Inhibitoren in Frage kommen, da deren Anwendung eine mit den spezifisch wirkenden Arzneimitteln Bexaroten, Brentuximab Vedotin oder Mogamulizumab vergleichbare Alternative sein kann [3].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

MF und SS sind seltene, derzeit meist unheilbare Erkrankungen, bei denen mit den vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten kein anhaltender Therapieerfolg erzielt werden kann. Die Erkrankung verläuft trotz Behandlung meist fortschreitend und ist in vielen Fällen refraktär gegenüber zahlreichen Interventionsversuchen. In fortgeschrittenen Stadien treten oftmals tödlich verlaufende Komplikationen auf, die die Lebenserwartung der Patienten erheblich reduzieren [5]. Die von der Krankheit verursachten Hautsymptome können eine erhebliche Belastung darstellen, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen kann. Eine Heilung der Erkrankung erfolgt nur in sehr wenigen Fällen durch Spontanremission in frühen Stadien oder nach Durchführung einer allo-HSCT, die jedoch nur für einen Bruchteil der Patienten in Frage kommt.

Den bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten ist gemein, dass mit ihnen eine dauerhafte Remission des Lymphoms meist nicht erzielt wird [6]. Für den Großteil der verfügbaren Interventionen stehen zudem nur unzureichende Nachweise über die Wirksamkeit auf die Krankheitsentwicklung außerhalb der Haut zur Verfügung, obwohl insbesondere die Blutbeteiligung in fortgeschrittenen Stadien der MF und beim SS von erheblicher Bedeutung ist, wie Studien zur Überlebenswahrscheinlichkeit von CTCL-Patienten zeigen [5, 18]. Insgesamt ist die vorliegende Evidenz für die Behandlung der CTCL unzureichend, sodass

wichtige versorgungsrelevante Fragen zur optimalen Therapiestrategie derzeit unbeantwortet sind [12]. Die Tatsache, dass MF und SS häufig refraktäre Verläufe nehmen, führt jedoch dazu, dass auch Interventionen mit geringer Evidenz für ihre Wirksamkeit oder ohne (europäische) Zulassung für die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome in der klinischen Praxis angewendet werden. In fortgeschrittenen Stadien werden dann auch Interventionen mit z. T. schwer kontrollierbaren Nebenwirkungen oder Folgekomplikationen wie allo-HSCT oder (Poly-)Chemotherapie eingesetzt, um eine Remission des Lymphoms zu erzielen [6, 8].

Der hohe therapeutische Bedarf für neue Therapieoptionen gegen MF und SS besteht demnach hauptsächlich in folgenden Punkten:

- Es werden Therapieoptionen benötigt, die eine nachgewiesene Wirksamkeit nicht nur in der Haut, sondern auch im Blut und den anderen betroffenen Kompartimenten aufweisen.
- Es werden Therapieoptionen mit einer langanhaltenden Wirksamkeit benötigt, die die Lebenserwartung von Patienten in fortgeschrittenen Stadien verlängern und durch eine Verbesserung der Symptomatik die Lebensqualität der Patienten steigern.
- Es werden zielgerichtete Therapieoptionen benötigt, die ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Mogamulizumab ist der weltweit erste Antikörper gegen den C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4), der zur Behandlung von MF und SS zugelassen wurde. Aufgrund der Tatsache, dass CCR4 hauptsächlich von denjenigen T-Lymphozyten exprimiert wird, die bei MF und SS klonal vermehrt und die Auslöser der Krankheit sind, ist die Therapie mit Mogamulizumab gleichzeitig hochspezifisch und in allen von der Krankheit betroffenen Kompartimenten wirksam. Mit Mogamulizumab können daher nicht nur die Krankheitserscheinungen in der Haut, sondern insbesondere auch die im Blut, den Lymphknoten und ggf. den inneren Organen therapiert werden. Nichtsdestoweniger ist Mogamulizumab auch eine potenziell sehr effektive Option zur Behandlung der Hautsymptome einer MF- oder SS-Erkrankung, da es als CCR4-Antikörper gegen einen Rezeptor gerichtet ist, der wesentlich zur pathologischen Extravasation der malignen T-Lymphozyten in die Haut beiträgt. Aufgrund der Spezifität der Behandlung gegen CCR4+ T-Lymphozyten ist zudem eine gute Verträglichkeit und ein in aller Regel gut zu handhabendes Nebenwirkungsprofil von Mogamulizumab zu erwarten.

Insgesamt wird gerade im Vergleich zu den bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten mit Mogamulizumab bei vielen Patienten eine langanhaltende Remission der Krankheitssymptome von MF und SS in allen betroffenen Kompartimenten erzielt. In Verbindung mit der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs resultiert dies in einer gesteigerten Lebensqualität für die Patienten. Diese Eigenschaften haben sich im klinischen Studienprogramm von Mogamulizumab deutlich gezeigt, das mit der Phase-III-Studie 0761-010 (MAVORIC) die mit 372 Patienten bisher größte RCT im Anwendungsgebiet CTCL beinhaltete. Da das Zielprotein CCR4 ein Kernelement in der Pathogenese der MF und SS darstellt, können zudem grundsätzlich alle MF- und SS-Patienten mit Mogamulizumab behandelt werden, worin sich

Mogamulizumab von Brentuximab Vedotin, dem einzigen anderen zur Behandlung von CTCL zugelassenem Wirkstoff mit einer Antikörper-Komponente, unterscheidet. Der innovative und einzigartige Therapieansatz, der mit Mogamulizumab bei der Behandlung der seltenen Erkrankungen MF und SS verfolgt wird, wurde dementsprechend durch die EMA in Form der Einordnung als Orphan Drug anerkannt und mit der Zulassung final bestätigt [19].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Inzidenz kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland liegen Daten des Robert Koch Instituts (RKI) vor, die vom Zentrum für Krebsregisterdaten erhoben wurden [1]. Demnach wurde in den Jahren 2011 – 2013 im Mittel bei 610 Patienten jährlich erstmals die Diagnose CTCL gestellt, wobei Männer etwa 1,7-mal häufiger betroffen waren als Frauen [1]. Eine weitere Aufschlüsselung dieser Neuerkrankungen nimmt das RKI nicht vor. Der Anteil der CTCL-Fälle, den die CTCL-Formen MF und SS ausmachen, kann jedoch anhand von Daten des Zentralregisters für kutane Lymphome (ZRKL) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) geschätzt werden [20]. Diese Daten zeigen, dass 59 % aller kutanen Lymphome (CTCL und kutane B-Zell-Lymphome, CBCL) als MF und 2 % als SS diagnostiziert werden. Da zudem 85 % aller kutanen Lymphome CTCL sind, ergibt sich für den Anteil der MF-Fälle an allen diagnostizierten CTCL-Fällen ein Wert von $59 \% / 85 \% = 69,4 \%$ und für den Anteil der SS-Fälle ein Wert von $2 \% / 85 \% = 2,3 \%$. Bei insgesamt 610 CTCL-Fällen pro Jahr bedeutet dies, dass in Deutschland im Mittel $610 * 69,4 \% = 423$ Patienten pro Jahr mit MF und $610 * 2,3 \% = 14$ Patienten pro Jahr mit SS diagnostiziert werden. Bei einer Gesamtbevölkerung von 83,2 Millionen Einwohnern am Ende des Jahres 2019 [21] entspricht dies einer Inzidenzrate von 0,51 pro 100.000 Einwohner und Jahr für die MF und 0,02 pro 100.000 Einwohner und Jahr für das SS sowie 0,73 pro 100.000 Einwohner und Jahr für die CTCL insgesamt (Tabelle 3-4). Die Inzidenzrate für die CTCL in Deutschland ist damit vergleichbar mit der in England festgestellten Inzidenz von 0,65 – 0,75 pro 100.000 Einwohner und Jahr [22].

Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz von CTCL, Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in Deutschland

	Anteil an allen CTCL [20]	Inzidente Fälle pro Jahr			Inzidenz pro 100.000 Einwohner		
		Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
CTCL [1]	100 %	230	380	610	0,28	0,46	0,73
MF	69,4 %	160	264	424	0,19	0,32	0,51
SS	2,3 %	5	9	14	0,01	0,01	0,02
MF + SS	71,7 %	165	273	438	0,20	0,33	0,53

CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; MF: Mycosis fungoides; SS: Sézary-Syndrom

Zur Prävalenz der Erkrankung liegen keine Daten aus epidemiologischen Erhebungen vor. Da insbesondere die MF jedoch eine indolente Erkrankung mit z. T. langjährigem Verlauf sein kann (siehe Abbildung 3-3), ist die Inzidenz allein nicht geeignet, um die epidemiologische Situation der MF und des SS umfassend zu beschreiben. In Ermangelung von entsprechenden Daten aus epidemiologischen Erhebungen lässt sich die Prävalenz dieser beiden Erkrankungen mit Hilfe der Formel

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz/Jahr} * \text{Mittleres Überleben in Jahren}$$

abschätzen [23]. Aufgrund der stark unterschiedlichen Lebenserwartung in den verschiedenen Krankheitsstadien sollte diese Schätzung für jedes Krankheitsstadium separat erfolgen. Sowohl zum Anteil der inzidenten Patienten in den verschiedenen Krankheitsstadien als auch zum mittleren bzw. medianen Überleben nach Stadium liegen detaillierte Daten aus einem US-amerikanischen Register vor, mit deren Hilfe die Prävalenz von MF und SS in Deutschland abgeschätzt werden kann [5]. Dieses Register bildet die Krankheitsverläufe von 1.502 MF- und SS-Patienten ab, die zwischen den Jahren 1980 und 2009 in einer amerikanischen Schwerpunktlinik behandelt wurden. Auf Grundlage der Angaben aus diesem Register und der Erhebung der Inzidenz durch das RKI ergibt sich für Deutschland eine geschätzte Prävalenz von 8.902 Fällen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidente und prävalente Fälle von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in Deutschland nach Krankheitsstadium (Schätzung auf Grundlage der Angaben in [5])

Krankheitsstadium	Anteil an allen inzidenten Fällen	Inzidente Fälle pro Jahr	Medianes Überleben in Jahren	Prävalente Fälle
IA	29,2 %	128	35,5	4.544
IB	38,8 %	170	21,5	3.655
IIA	2,7 %	12	15,8	190
IIB	11,1 %	49	4,7	230
IIIA	6,7 %	29	4,7	136
IIIB	3,7 %	16	3,4	54
IVA1	4,5 %	20	3,8	76
IVA2	2,5 %	11	2,1	23
IVB	0,9 %	4	1,4	6
Alle MF + SS	100 %	438		8.914
MF: Mycosis fungoides, SS: Sézary-Syndrom Alle berechneten Fallzahlen wurden auf die ganze Zahl gerundet, wodurch sich bei der Summenbildung u. U. geringfügige Abweichungen ergeben.				

Die in Tabelle 3-5 dargestellte Schätzung der Prävalenz von MF und SS ist mit Unsicherheiten verbunden, die sich aus der Verwendung der Angaben eines an einer einzelnen amerikanischen Institution geführten Registers ergeben. Die Patienten in diesem Register waren mit 54 Jahren bei der Erstdiagnose im Median wesentlich jünger als die vom RKI erfassten inzidenten Patienten in Deutschland, die ein medianes Alter von 67 Jahren aufwiesen [1, 5]. Die amerikanischen Registerdaten zeigen, dass das Alter bei der Diagnose, wie zu erwarten, einen erheblichen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hat. Aufgrund des höheren Alters ist daher davon auszugehen, dass die Daten des amerikanischen Registers für die deutschen Patienten eine Überschätzung der medianen Überlebenszeit und damit auch eine Überschätzung der Prävalenz darstellen.

Andererseits wird die Diagnose MF oder SS in Deutschland häufiger in einem frühen Stadium gestellt als in den USA: Während in Deutschland ca. 80 % der Patienten bei der Erstdiagnose die Stadien IA bis IIA aufweisen, beträgt dieser Anteil in den USA nur ca. 70 %, was auch von den amerikanischen Zentrumsdaten abgebildet wird [5, 20]. Patienten in früheren Stadien haben jedoch ein längeres medianes Überleben als Patienten in fortgeschrittenen Stadien, sodass die Prävalenz-Schätzung auf Grundlage der Daten aus dem amerikanischen Register vor diesem Hintergrund wiederum eine Unterschätzung der Anzahl an MF- und SS-Patienten in Deutschland darstellen könnte. Insgesamt ist der Einfluss dieser gegenläufigen Unsicherheiten auf die Schätzung der Prävalenz der MF und des SS in Deutschland unklar, da Daten zur Lebenserwartung bzw. dem medianen Überleben deutscher MF- und SS-Patienten nicht vorliegen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es liegen keine Prognosen zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz oder Prävalenz von MF und SS in den nächsten 5 Jahren in Deutschland vor. Das RKI stellt jedoch Daten zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz verschiedener Krebserkrankungen in den vergangenen Jahren auf der Website des Zentrums für Krebsregisterdaten zur Verfügung, die für eine Abschätzung des zukünftigen Trends herangezogen werden können [24]. Die Aufschlüsselung der Krebserkrankungen erfolgt in der Datenbank des Krebsregisters nach ICD-10-Code. Die MF und das SS sind demnach zusammen mit verschiedenen anderen peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen dem Code C84 („peripheres und kutanes T-Zell-Lymphom“) zuzuordnen. Für diesen ICD-Code ergibt eine Datenbankabfrage des Registers, dass in den letzten fünf durch das Register erfassten Jahren (2012 – 2016) weder bei den Frauen noch bei den Männern eine Steigerung oder Reduktion der Inzidenz erkennen lässt, die über die durch die geringe Fallzahl bedingte jährliche Varianz hinausgeht (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Inzidenz von peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen (ICD-10-Code C84) in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2016 (Quelle [24, 25])

Jahr	Inzidente Fälle (ICD-10-Code C84)			Bevölkerungsstand in Millionen	Inzidenz pro 100.000 Einwohner
	Frauen	Männer	Gesamt		
2012	421	774	1195	80,52	1,48
2013	477	762	1239	80,77	1,53
2014	430	806	1236	81,20	1,52
2015	444	720	1164	82,18	1,42
2016	462	694	1156	82,52	1,40

Es erscheint daher angemessen, für die Inzidenz der CTCL-Formen MF und SS in den nächsten fünf Jahren eine annähernd konstante Rate von 0,53 Fällen pro 100.000 Einwohner anzunehmen (siehe Tabelle 3-4). Unter Berücksichtigung der vom statistischen Bundesamt prognostizierten geringfügigen Zunahme des Bevölkerungsstands in Deutschland in den Jahren 2020 – 2024 [26] ergibt sich daher eine im Wesentlichen konstante jährliche Fallzahl von Patienten mit MF und SS (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Bevölkerungsstand in Millionen ¹	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Inzidente Fälle (MF + SS)
2020	83,39	0,53	442
2021	83,55	0,53	443
2022	83,70	0,53	444
2023	83,82	0,53	444
2024	83,93	0,53	445
¹ BEV-MODELL-09, Status-quo: Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo konstant (GkLkWk) MF: Mycosis fungoides, SS: Sézary-Syndrom			

Zur Entwicklung der Prävalenz von MF und SS liegen keine Daten vor, da Prävalenzdaten vom RKI nicht auf Ebene der ICD-Codes zur Verfügung gestellt werden. Wie bereits beschrieben, besteht zwischen der Inzidenz und der Prävalenz einer Erkrankung jedoch folgender Zusammenhang:

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz/Jahr} * \text{Mittleres Überleben in Jahren}$$

Da für die nächsten 5 Jahre von einer annähernd konstanten jährlichen Inzidenzrate ausgegangen werden kann, ist die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren primär davon abhängig, welche Änderungen hinsichtlich des mittleren Überlebens von Patienten mit MF und SS auftreten. Da mit der Zulassung von neuartigen, hochwirksamen Arzneimitteln wie Mogamulizumab Verbesserungen in der Versorgung dieser Patienten zu erwarten sind, ist eine Steigerung des mittleren Überlebens von MF- und SS-Patienten in den nächsten Jahren zu erwarten. Diese würde gemäß dem dargestellten Zusammenhang zu einer Steigerung der Prävalenz von MF und SS führen, die sich jedoch derzeit nicht zuverlässig vorhersagen lässt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mogamulizumab	438 (351 – 525)	383 (307 – 460)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im Anwendungsgebiet CTCL liegt ein G-BA-Beschluss aus der frühen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin vor. Bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation (CD30+ CTCL) in diesem Beschluss hat der G-BA die Angaben des Herstellers aus dem Nutzendossier sowie der schriftlichen Stellungnahme im Wesentlichen übernommen und mit 40 – 130 Patienten festgelegt [27-29]. Die Angaben des Herstellers basieren wiederum auf den Inzidenzdaten des RKI und bilden dementsprechend die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen im Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin ab, berücksichtigen jedoch nicht die unter Umständen langjährige Krankheitsdauer bei bestimmten CTCL-Formen, wie z. B. der MF. Patienten, die bereits vor dem betrachteten Jahr erkrankt sind und in diesem Jahr dann für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Frage kommen, blieben daher in dieser Berechnung unberücksichtigt, was auch das IQWiG in seiner Bewertung der Herleitung der Zielpopulation anmerkte [30]:

„Der Ausgangswert der CTCL-Neuerkrankungen, und damit auch der 4 untergeordneten Erkrankungen MF, pcALCL, LyP und Sézary-Syndrom, basiert auf der durchschnittlichen jährlichen Inzidenz der Jahre 2011 bis 2013. Durch die Verwendung von Progressionsraten, die ausschließlich auf die Neuerkrankten übertragen werden und eine Zeitraumbetrachtung zugrunde legen, berechnet der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig nach systemischer Therapie einen Progress erleiden und für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommen. Patientinnen und Patienten mit mehreren systemischen Therapien in den Vorjahren und erneutem Progress im Betrachtungsjahr werden dabei nicht berücksichtigt.“

Das im Dossier von Brentuximab Vedotin dargestellte Vorgehen stellt somit grundsätzlich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dar. Aufgrund der mitunter hohen Lebenserwartung von CTCL-Patienten ist zu erwarten, dass ein nicht unwesentlicher Anteil der für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten bereits in den Vorjahren erkrankt und mit einer systemischen Therapie behandelt worden ist.

Die Zielpopulation von Mogamulizumab wird im vorliegenden Dossier daher auf Basis der Prävalenz von MF und SS errechnet. Die Prävalenz bildet außer den Patienten, die im Betrachtungsjahr erkrankt sind, auch diejenigen Patienten ab, die in den Vorjahren erkrankt sind und im Betrachtungsjahr ggf. für eine Behandlung mit Mogamulizumab in Frage kommen. Die Berechnung orientiert sich ansonsten an dem Vorgehen, das der Hersteller von Brentuximab Vedotin in der schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung für die Abschätzung der Zielpopulation von Brentuximab Vedotin herangezogen hat, sowie dessen Zusammenfassung und Bewertung durch das IQWiG in einem Addendum zur Dossierbewertung [29, 31]. Demnach ist anzunehmen, dass alle Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden, bereits eine systemische Therapie erhalten oder erhalten haben und somit grundsätzlich für eine Behandlung mit Mogamulizumab in Frage kommen. Patienten in frühen Krankheitsstadien werden in die Berechnung der Zielpopulation hingegen nicht eingeschlossen, da diese Patienten sowohl gemäß den aktuellen Leitlinien als auch laut Aussagen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin in der Regel nicht für eine systemische Behandlung in Frage kommen [6, 8, 32]. Gemäß der Berechnung der Prävalenz nach Krankheitsstadium, die in Tabelle 3-5 dargestellt wurde und die auf den Inzidenzdaten des RKI sowie den Überlebensdaten eines amerikanischen Registers beruht, umfasst dies alle Patienten der Stadien IIB bis IVB. Durch Aufsummierung der prävalenten Fälle in diesen Krankheitsstadien ergibt sich demnach eine Zielpopulation von 525 Patienten.

Gemäß den Angaben von Assaf et al. ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bei dieser Betrachtung zu einer Überschätzung der Zielpopulation kommt, da die amerikanischen Registerdaten deutlich mehr Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium enthielten als für Deutschland zu erwarten sind [20]. Es liegen jedoch von deutschen Patienten keine Überlebensdaten vor. Zudem werden in der Publikation von Assaf et al. nicht alle Krankheitsstadien separat berichtet, sondern die Stadien IIIA und IIIB sowie die Stadien IVA1 und IVA2 zusammengefasst. Zur Bestimmung der Zielpopulation aufgrund dieser Daten ist es daher erforderlich, das mediane Überleben aller Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium durch die Bildung eines gewichteten Mittelwerts des medianen Überlebens für Patienten in den Stadien IIB bis IVB aus der Publikation von Agar et al. abzuschätzen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Medianes Überleben von Patienten in fortgeschrittenen Stadien von MF und SS nach [5]

Krankheitsstadium	Anteil an allen inzidenten Fällen	Medianes Überleben in Jahren	Gewichtetes Mittel medianes Überleben über alle fortgeschrittenen Stadien in Jahren
IIB	11,1 %	4,7	3,7
IIIA	6,7 %	4,7	
IIIB	3,7 %	3,4	
IVA1	4,5 %	3,8	
IVA2	2,5 %	2,1	
IVB	0,9 %	1,4	

Aus den Daten von Assaf et al. geht hervor, dass sich 21,7 % der inzidenten MF- und SS-Patienten in Deutschland in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIB bis IVB) befinden [20]. Bei 438 inzidenten MF- und SS-Patienten insgesamt (siehe Tabelle 3-4) entspricht dies 95 inzidenten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium pro Jahr. Unter der Annahme, dass diese Patienten entsprechend der in Tabelle 3-9 dargestellten Berechnung im Mittel 3,7 Jahre mit der Erkrankung leben und aufgrund ihres fortgeschrittenen Krankheitsstadiums für eine Behandlung mit Mogamulizumab in Frage kommen, ergibt sich daher eine Größe der Zielpopulation von 351 Patienten.

Die dargestellten Berechnungen der Größe der Zielpopulation sind mit Unsicherheiten verbunden, die sich aus der Verwendung von Daten eines amerikanischen Studienregisters ergeben. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird für die Größe der Zielpopulation eine Spanne von 351 bis 525 Patienten angegeben, woraus sich im Mittel eine geschätzte Größe der Zielpopulation von 438 Patienten ergibt.

Gemäß den aktuellen Angaben des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2019 87,5 % aller in Deutschland ansässigen Personen in einer gesetzlichen Krankenkasse (GKV) versichert (72,8 Millionen Versicherte bei einem Bevölkerungsstand von 83,2 Millionen [25, 33]). Daraus lässt sich schätzen, dass die Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Mogamulizumab bei einer Unsicherheitsspanne von 307 bis 460 Patienten etwa 383 Patienten beträgt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mogamulizumab (POTELIGEO®)	POTELIGEO ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	383 (307 – 460)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-8, die in Abschnitt 3.2.4 erläutert werden, sowie den Angaben zum Zusatznutzen von Mogamulizumab aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung sowie dem therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung basieren auf internen Unterlagen der Kyowa Kirin GmbH und den darin genannten Quellen sowie der europäischen und der deutschen Leitlinie zur Behandlung von CTCL [6, 8].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie zur Größe der Zielpopulation basieren auf den Quellen, die im Nutzenbewertungsverfahren von Brentuximab Vedotin von pharmazeutischem Unternehmer, IQWiG und G-BA zur Herleitung dieser Größen herangezogen wurden [28, 29, 34].

Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung wurde auf Grundlage der aktuellen, vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegebenen „Kennzahlen und Faustformeln“ zur gesetzlichen Krankenversicherung errechnet [33].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES (2011): The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*; 117(19):5019-32.
3. National Comprehensive Cancer Network® (2018): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) T-Cell Lymphomas. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
4. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH (2008): Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet*; 371(9616):945-57.
5. 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.

6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. (2017): European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*; 77:57-74.
7. Leukemia & Lymphoma Society (2014): Cutaneous T-Cell Lymphoma Facts. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cutaneoustcelllymphoma.pdf.
8. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. (2017): S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86). [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
9. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. (2005): Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*; 53(6):1053-63.
10. Smith BD, Wilson LD (2003): Management of mycosis fungoides. Part 1. Diagnosis, staging, and prognosis. *Oncology (Williston Park)*; 17(9):1281-8.
11. 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.
12. 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.
13. Wilcox RA (2014): Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*; 89(8):837-51.
14. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2011): Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Genzyme Europe BV (2001): MabCampath 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabcampath-epar-product-information_de.pdf].
16. Food and Drug Administration (2014): Denileukin Diftitox (Ontak) Injection Status: Discontinuation. [Zugriff: 25.10.2018]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Denileukin+Diftitox+%28Ontak%29+Injection&st=d&tab=tabs-2.
17. Kyowa Kirin GmbH (2018): POTELIGEO®; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 14.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. (2012): Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res*; 18(18):5051-60.
19. European Medicines Agency (2018): Orphan Maintenance Assessment Report POTELIGEO (mogamulizumab) - Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/poteligeo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

20. 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.
21. Statistisches Bundesamt (2020): Pressemitteilung Nr. 022 vom 17. Januar 2020. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/01/PD20_022_12411.htm
22. Public Health England (2016): Registration of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) in England.
23. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T (2008): Einführung in die Epidemiologie. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43541/9783456845357-ger.pdf?sequence=2&isAllowed=y>.
24. Robert Koch Institut (2020): Zentrum für Krebsregisterdaten Datenbankabfrage. Stand: 31.07.2019 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
25. Statistisches Bundesamt (2020): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Stand: 17.04.2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=result&code=12411-0001&deep=true>.
26. Statistisches Bundesamt (2020): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Stand: 31.12.2018 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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; Verfahrensnummer D-340. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3397/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_BAnz.pdf.
28. Takeda GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) Modul 3 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/92-975-2265/2018-01-10_Modul3D_Brentuximab%20Vedotin.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): Brentuximab Vedotin (kutaner T-Zell-Lymphom) - Addendum zum Auftrag G18-01. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2380/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab%20Vedotin_D-340_Addendum.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): Brentuximab Vedotin (kutaner T-Zell-Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2268/2018-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf.
31. 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.
32. 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.
33. Bundesministerium für Gesundheit (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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; Verfahrensnummer D-340. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Zyklisch (je 28 Tagen) Im ersten Zyklus: an Tag 1, 8, 15 und 22 des 28-tägigen Zyklus In allen weiteren Zyklen: an Tag 1 und 15 des 28-tägigen Zyklus	13 Zyklen	Im ersten Zyklus: 4 Tage Ab dem zweiten Zyklus: 2 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Mogamulizumab (POTELIGEO®) [1].

Da in der Fachinformation zu Mogamulizumab (POTELIGEO®) keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Mogamulizumab um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Basierend auf der Fachinformation wird Mogamulizumab (POTELIGEO®) im initialen Zyklus von 28 Tagen 4-mal (an Tag 1, 8, 15 und 22) und in den darauffolgenden Zyklen von 28 Tagen 2-mal (an Tag 1 und 15) als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 13 Zyklen à 28 Tage, wobei Mogamulizumab (POTELIGEO®) im Initialzyklus an jeweils 4 Behandlungstagen und in allen weiteren Zyklen an jeweils 2 Behandlungstagen pro Zyklus verabreicht wird. Insgesamt ergeben sich somit für das erste Therapiejahr 28 Therapietage (= 1 x 4 Behandlungstage + 12 x 2 Behandlungstage). Ab dem zweiten Therapiejahr ergeben sich nur noch 26 Behandlungstage pro Jahr (= 13 x 2 Behandlungstage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary- Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Zyklisch (je 28 Tagen) Im ersten Zyklus: an Tag 1, 8, 15 und 22 des 28-tägigen Zyklus In allen weiteren Zyklen: an Tag 1 und 15 des 28-tägigen Zyklus	Im ersten Therapiejahr: 28 Tage Ab dem zweiten Therapiejahr: 26 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient ^a (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Im ersten Therapiejahr: 28 Tage Ab dem zweiten Therapiejahr: 26 Tage	80 mg (1 mg / kg Körpergewicht; 4 Durchstechflaschen je 20 mg)	Im ersten Therapiejahr: 2.240 mg (112 Durchstechflaschen je 20 mg) Ab dem zweiten Therapiejahr: 2.080 mg (104 Durchstechflaschen je 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^b	-	-	-	-
^a Die Angabe erfolgt unter Berücksichtigung des Verwurfs.				
^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Mogamulizumab (POTELIGEO®) pro Gabe 1 mg / kg Körpergewicht aufgerundet auf das nächste Vielfache von 20 [1]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [2] ergibt sich eine Dosis von 77 mg Mogamulizumab (POTELIGEO®) pro Behandlung. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 20 mg Injektionslösung und somit – unter Berücksichtigung des Verwurfs – einem Verbrauch von 80 mg Mogamulizumab (POTELIGEO®). Über ein Jahr betrachtet ergibt sich bei einem Verbrauch von 80 mg multipliziert mit 28 Behandlungstagen für das erste Behandlungsjahr ein durchschnittlicher Verbrauch von 2.240 mg Mogamulizumab (POTELIGEO®) pro Patient pro Jahr. Dementsprechend werden 112 Durchstechflaschen à 20 mg Mogamulizumab (POTELIGEO®) pro Patient pro Jahr benötigt.

Ab dem zweiten Behandlungsjahr ergeben sich 26 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Verbrauch von 2.080 mg (= 80 mg x 26 Behandlungstage) bzw. 104 Durchstechflaschen (= 4 Durchstechflaschen x 26 Behandlungstage) à 20 mg Mogamulizumab (POTELIGEO®) pro Patient pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	POTELIGEO® 4 mg / ml, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Durchstechflasche, à 20 mg Mogamulizumab in 5 ml, PZN: 15246391 AVP: 1.939,68 €	1.827,72 € [1,77 €; 110,19 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^a	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellt den Apothekenverkaufspreis (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packung dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsregelte, patentfreie, wirkstoffgleiche Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand des 01.06.2020 aus der Lauer-Taxe.¹

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Kosten für Mogamulizumab (POTELIGEO®)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers (ApU) beträgt 1.574,19 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 5 ml (4 mg / ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer (unter der Annahme des Direktvertriebs an die Apotheke) für eine Packung beträgt 1.939,68 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für unter Patentschutz stehende Arzneimittel).

¹ Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel).

Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (110,19 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.827,72 € (= 1.939,68 € - 110,19 € - 1,77 €).

Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ^a (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	POTELIGEO®, 4 mg / ml, 1 Durchstechflasche à 20 mg Mogamulizumab in 5 ml	1.827,72 €	Im ersten Therapiejahr: 2.240 mg (112 Durchstechflaschen) Ab dem zweiten Therapiejahr: 2.080 mg (104 Durchstechflaschen)	Im ersten Therapiejahr: 204.704,64 € Ab dem zweiten Therapiejahr: 190.082,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b	-	-	-	-
^a Die Angabe erfolgt unter Berücksichtigung des Verwurfes. ^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nach der Definition des § 4 Abs. 8 Satz 4 AM-NutzenV fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kostenunterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Da es sich bei Mogamulizumab (POTELIGEO®) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BAs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Mogamulizumab (POTELIGEO®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [3]. Laut Fachinformation zu Mogamulizumab (POTELIGEO®) fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nach der Definition des § 4 Abs. 8 Satz 4 AM-NutzenV fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kostenunterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			

Sonstige GKV-Leistungen

Mogamulizumab wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Laut Fachinformation wird unter Einhaltung aseptischer Technik das erforderliche Volumen an POTELIGEO® in die Injektionsspritze aufgezogen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg pro ml) Natriumchloridlösung zur Injektion übertragen. Die geöffnete Durchstechflasche muss laut Fachinformation sofort verdünnt werden. Nach der Zubereitung der Infusion muss diese ebenfalls sofort verwendet werden.

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [4]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von maximal 71,00 € abrechnungsfähig [5].

Für den ersten Zyklus der Therapie mit Mogamulizumab werden gemäß Fachinformation 4 Infusionslösungen benötigt und für die weiteren Zyklen jeweils 2. Somit werden im ersten Therapiejahr insgesamt 28 Infusionslösungen benötigt. Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.988,00 € (= 28 x 71,00 €). Ab dem zweiten Therapiejahr ergeben sich mit 26 Behandlungstagen sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.846,00 € (= 26 x 71,00 €).

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe (siehe z. B. Tragende Gründe Atezolizumab vom 02.04.2020 [6]). Die Hilfstaxe wird dynamisch verhandelt und die Abrechnungsmodalitäten sind zum Teil nicht öffentlich einsehbar, sodass die hier angegebenen Therapiekosten nur einen Näherungswert darstellen.

Der G-BA stellt bisher in seinen Beschlüssen die sonstigen GKV-Leistungen separat von den Jahrestherapiekosten dar (siehe z. B. Beschluss zu Atezolizumab vom 02.04.2020 [7]). Daher erfolgt ebenfalls in der durch die neue Dossievorlage modifizierten Tabelle 3-20 eine separate Auflistung der sonstigen GKV-Leistungen für Mogamulizumab, die jedoch nicht in die Jahrestherapiekosten inkludiert werden.

Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Tag	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	max. 71,00 €	1	Im ersten Therapiejahr: 28 Ab dem zweiten Therapiejahr: 26	Im ersten Therapiejahr: max. 1.988,00 € Ab dem zweiten Therapiejahr: max. 1.846,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mogamulizumab (POTELIGEO®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Im ersten Therapiejahr: 204.704,64 € Ab dem zweiten Therapiejahr: 190.082,88 €	-	Im ersten Therapiejahr: max. 1.988,00 € Ab dem zweiten Therapiejahr: max. 1.846,00 €	Im ersten Therapiejahr: 204.704,64 € Ab dem zweiten Therapiejahr: 190.082,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^b	-	-	-	-	-
^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mogamulizumab stellt als CCR4-Antikörper ein neuartiges Arzneimittel zur Behandlung von MF und SS dar, dem aufgrund seiner sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit einen

beträchtlichen Stellenwert in der Therapie von MF und SS zukommen kann. Es ist zu erwarten, dass Mogamulizumab bei den Patienten in der Zielpopulation (d. h. alle prävalenten MF- und SS-Patienten mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie) dann angewendet wird, wenn vorherige Behandlungen nicht (mehr) wirksam sind und somit der Wechsel auf ein anderes systemisches Arzneimittel notwendig ist. In dieser Situation stehen je nach bereits angewendeter Vortherapie verschiedene Arzneimittel wie Bexaroten, Interferon alfa-2a und Brentuximab Vedotin zur Verfügung. Daten zu Patientenpräferenzen oder Marktanteilen von Mogamulizumab im Vergleich zu diesen alternativen Therapieoptionen stehen nicht zur Verfügung, da Mogamulizumab erst seit kurzer Zeit bei der Behandlung von MF und SS angewendet werden kann. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein nicht unwesentlicher Anteil der Patienten, die zur Zielpopulation von Mogamulizumab gehören, auch nach dessen Markteinführung mit einer der alternativen Therapieoptionen behandelt werden wird.

In der Phase-3-Studie MAVORIC hatten zum Datenschnitt vom 31.12.2016 157 von 184 in den Mogamulizumab-Arm randomisierte Patienten die Therapie mit Mogamulizumab beendet. Im Mittel wurden die in den Mogamulizumab-Arm randomisierten Patienten in der Studie MAVORIC 170 Tage mit Mogamulizumab behandelt. Eine ähnliche Behandlungsdauer ergab sich für Patienten, die nach Ausscheiden aus dem Vorinostat-Arm der Studie in den Mogamulizumab-Arm gewechselt waren (*cross-over*). Es ist unklar, inwiefern die in der Studie beobachtete Behandlungsdauer mit Mogamulizumab der deutschen Versorgungsrealität mit diesem Wirkstoff entsprechen wird. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass alle mit Mogamulizumab behandelten Patienten den Wirkstoff über ein ganzes Jahr erhalten werden.

Zu beachten ist ferner die Kontraindikation für Patienten, bei denen eine Hypersensitivitätsreaktion gegen Mogamulizumab vorliegt. Für den Anteil der Patienten in der Zielpopulation, die von dieser Kontraindikation betroffen sind, liegen jedoch derzeit ebenfalls keine Daten vor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da es wahrscheinlich ist, dass Patienten nicht über den Zeitraum eines vollen Jahres mit Mogamulizumab behandelt werden, ergibt sich in der Realität pro Patient ein geringerer Verbrauch von Mogamulizumab als in Abschnitt 3.3.2 angegeben. Daraus resultieren entsprechend geringere Kosten für das zu bewertende Arzneimittel als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Insgesamt ist daher zu erwarten, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient für Mogamulizumab geringer sein werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden.

Die Preisinformationen wurden für das Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.06.2020) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen. Es fallen keine mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten an, welche den Leistungsbestandteilen § 4 Abs. 8 AM-NutzenV entsprechen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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. Statistisches Bundesamt (2018): Mikrozensus 2017. [Zugriff: 08.04.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib; Verfahrensnummer D-450. [Zugriff: 05.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.
4. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2020): 11. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen mit Stand zum 01.03.2020. . [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20200301_11.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf
5. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2020): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01.März 2020. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab; Verfahrensnummer D-491. [Zugriff: 05.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab; Verfahrensnummer D-491. [Zugriff: 05.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation [1]:

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Mogamulizumab als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten. Die Anwendung erfolgt wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgen die Infusionen alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 jedes nachfolgenden 28-tägigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.

POTELIGEO sollte innerhalb von 2 Tagen nach einem geplanten Termin verabreicht werden. Wird eine Dosis um mehr als 2 Tage versäumt, sollte die nächste Dosis so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte der Dosierungsplan fortgesetzt werden, wobei die Dosen an den neu angesetzten Terminen zu verabreichen sind.

Für die erste POTELIGEO-Infusion wird eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, ist die Prämedikation auch bei den nachfolgenden POTELIGEO-Infusionen zu verabreichen.

Änderung der Dosis

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren.

- Im Fall eines (arzneimittelassoziierten) Ausschlags mit Schweregrad 2 oder 3 (mäßig oder schwer) muss die Behandlung mit Mogamulizumab unterbrochen werden. Der Ausschlag sollte angemessen behandelt werden, bis er sich zu Grad 1 oder weniger verbessert (leichter Schweregrad); zu diesem Zeitpunkt kann die Mogamulizumab-Behandlung wieder aufgenommen werden.
- Bei Auftreten eines lebensbedrohlichen Hautausschlags (Grad 4) muss POTELIGEO dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- Die Infusion von POTELIGEO sollte bei leichten bis schweren (Grad 1-3) Infusionsreaktionen vorübergehend unterbrochen werden und Symptome sollten behandelt werden. Wenn die Infusion nach Abklingen der Symptome wieder aufgenommen wird, sollte die Infusionsrate um mindestens 50% verringert werden. Tritt die Reaktion wiederholt auf, sollte ein Abbruch der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Auftreten einer lebensbedrohlichen Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Grad 4) muss POTELIGEO dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von POTELIGEO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung empfohlen. POTELIGEO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung geprüft (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

POTELIGEO ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es darf nur als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten verabreicht werden. Siehe obige Empfehlungen für den Fall des Auftretens von Infusionsreaktionen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren.

Wenn Mogamulizumab an Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen als MF oder SS verabreicht wurde, sind bei weniger als 1% der Patienten während der klinischen Studien und auch nach der Markteinführung schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet worden, darunter einige Fälle mit tödlichem Ausgang. Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome oder Anzeichen überwacht werden, die auf SJS oder TEN hindeuten. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Verabreichung von POTELIGEO unterbrochen und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden, es sei denn, dass SJS oder TEN ausgeschlossen werden können und die Hautreaktion bis auf Grad 1 oder weniger zurückgegangen ist. Bei Auftreten von SJS/TEN ist eine angemessene medizinische Therapie erforderlich. Hinweise zur Änderung der Dosis, siehe Abschnitt 4.2.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Akute Infusionsreaktionen (IR) wurden bei Patienten beobachtet, die mit Mogamulizumab behandelt wurden. Die IR waren zumeist mild oder mäßig ausgeprägt, es gab jedoch einige Berichte über schwere Reaktionen (Grad 3). Die IR treten zumeist während oder kurz nach der ersten Infusion auf (alle innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung), wobei die Inzidenz im Verlauf der nachfolgenden Behandlungen abnimmt.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, ist die Anwendung von Mogamulizumab sofort und dauerhaft einzustellen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Wenn eine IR auftritt, sollte die Infusion unterbrochen und eine angemessene medizinische Versorgung eingeleitet werden.

Die Infusion kann nach dem Rückgang der Symptome mit geringerer Infusionsrate wieder aufgenommen werden. Hinweise zur Prämedikation und Änderung der Dosis, siehe Abschnitt 4.2.

Infektionen

Bei Probanden mit MF oder SS, die mit Mogamulizumab behandelt wurden, besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektion und/oder Virusreaktivierung. Die Kombination von Mogamulizumab mit systemischen immunmodulierenden Arzneimitteln oder mit anderen zugelassenen Therapien für MF oder SS wurde nicht geprüft und wird daher nicht empfohlen, insbesondere in Anbetracht des Risikos schwerer Infektionen bei mit Mogamulizumab behandelten Patienten. Topische Steroide oder systemische Corticosteroide in niedriger Dosierung können während der Behandlung mit Mogamulizumab verwendet werden. Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion und/oder Virusreaktivierung kann jedoch bei gleichzeitiger Verabreichung mit systemischen Immunsuppressiva höher sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls umgehend behandelt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Mogamulizumab sollten die Patienten auf Hepatitis-B-Infektion getestet werden. Für Patienten mit positiven Tests auf aktuelle/frühere Hepatitis-B-Infektion wird empfohlen, einen Facharzt mit Kenntnissen in der Behandlung von Hepatitis B zu konsultieren, der in Bezug auf geeignete Maßnahmen gegen eine Hepatitis-B-Reaktivierung beraten kann.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSCT) nach Mogamulizumab-Gabe

Komplikationen einschließlich schwerer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) wurden bei Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen als MF oder SS berichtet, die nach der Gabe von Mogamulizumab eine allogene HSCT erhielten.

Den Berichten zufolge besteht ein höheres Risiko für Transplantationskomplikationen, wenn Mogamulizumab innerhalb eines kurzen Zeitraums (etwa 50 Tage) vor der HSCT verabreicht wird. Die Patienten müssen engmaschig auf frühe Hinweise auf transplantationsbedingte Komplikationen beobachtet werden.

Die Sicherheit der Behandlung mit Mogamulizumab nach autologer oder allogener HSCT wurde nicht geprüft.

Tumorlyse-Syndrom

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) wurde bei Mogamulizumab-Patienten beobachtet. Am häufigsten wurde TLS im ersten Monat der Behandlung beobachtet. Patienten mit rasch proliferierendem Tumor und hoher Tumorlast sind von TLS bedroht. Bei den Patienten sollten Elektrolytstatus, Hydratation und Nierenfunktion, insbesondere im ersten Behandlungsmonat, durch geeignete Labor- und klinische Tests engmaschig überwacht und nach bester medizinischer Praxis behandelt werden. Die Behandlung des TLS kann aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytabweichungen, eine antihyperurikämisch wirksame Therapie und unterstützende Maßnahmen beinhalten.

Herzerkrankungen

Ein Fall von akutem Myokardinfarkt wurde in einer klinischen Studie bei einem Patienten mit MF/SS beobachtet, der Mogamulizumab erhalten hatte. In den klinischen Studien gab es bei Patienten mit anderen T-Zell-Lymphomen Berichte über Stress-Kardiomyopathie (1 Fall) und akuten Myokardinfarkt (1 Fall). Die Probanden hatten eine Krankengeschichte mit verschiedenen Risikofaktoren. Patienten mit Risikofaktoren im Zusammenhang mit Herzerkrankungen sollten überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Großzell-Transformation (LCT)

Es gibt nur begrenzte Daten über Patienten mit LCT.

Sonstiges

Mogamulizumab darf nicht subkutan oder intramuskulär, als schnelle intravenöse Infusion oder als intravenöser Bolus verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer sollten während der Behandlung mit POTELIGEO und nach der Behandlung mindestens 6 Monate lang eine wirksame Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Mogamulizumab bei Schwangeren vor. Obwohl Mogamulizumab bei Cynomolgus-Affen die Plazentaschranke passiert, ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise, abgesehen von den pharmakologischen Effekten bei Feten, auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mogamulizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mogamulizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass IgG-Antikörper beim Menschen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken. Daher kann in diesem kurzen Zeitraum ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte POTELIGEO bei klinischer Notwendigkeit während der Stillzeit eingesetzt werden.

Fertilität

Klinische Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen liegen für Mogamulizumab nicht vor. Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Mogamulizumab auf die Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mogamulizumab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Mogamulizumab kann Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie, Fieber, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Zellulitis.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion und Ausschlag (Medikamentenausschlag), zumeist nicht schwerwiegend, mit dem Schweregrad 1 oder 2.

Schwere Nebenwirkungen waren respiratorische Insuffizienz des Schweregrades 4 (1,1%), Nebenwirkungen des Schweregrades 5 waren Polymyositis und Sepsis (jeweils 0,5%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Für die Häufigkeitsangaben gilt die folgende Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die POTELIGEO erhalten (N = 184)

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis
	Häufig	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Ödem peripher, Fieber
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Akute Hepatitis, Hepatitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen ^a
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lymphozytenzahl erniedrigt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Medikamentenausschlag (einschließlich Hautausschlag)

^a Follikulitis, Zellulitis, Candidose, Pneumonie, Sepsis, Hautinfektion, Otitis externa, Herpes zoster, Hautinfektion mit Staphylokokken, Harnwegsinfektion, Herpes simplex und Cytomegalie-Virus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die POTELIGEO erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen einige schwer und/oder schwerwiegend waren. Die Mehrzahl der behandlungsassoziierten dermatologischen Reaktionen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Bei 4,3% der Patienten trat ein Medikamentenausschlag des Schweregrades ≥ 3 auf. Hinsichtlich

der Latenzzeit bis zum Auftreten eines Ereignisses konnte keine bestimmte Tendenz festgestellt werden: Es traten sowohl früh als auch spät einsetzende Ereignisse auf.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Infusionsreaktionen wurden bei 33% der mit POTELIGEO behandelten Patienten beobachtet. Die behandlungsassoziierten Infusionsreaktionen waren mehrheitlich vom Schweregrad 1 oder 2 und traten während oder kurz nach der ersten Infusion auf. Bei 4% der Patienten traten schwere (Grad 3) Reaktionen auf.

Die Inzidenz von Infusionsreaktionen war nach der ersten Infusion am höchsten (28,8% der Probanden) und ging nach zwei oder mehr Infusionen auf $\leq 3,8\%$ zurück.

Die bei etwa 6% der Patienten vorgekommenen Infusionsunterbrechungen ereigneten sich zumeist (etwa 90%) während des ersten Mogamulizumab-Behandlungszyklus.

Weniger als 1% der in der Studie 0761-010 behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Infusionsreaktionen ab.

Schwerwiegende Infektionen

Wegen der, durch die Hauterkrankung gestörten Hautintegrität und der immunsuppressiven Wirkungen extrakutaner Manifestationen, besteht bei Patienten mit MF oder SS ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektion, und die Behandlung mit Mogamulizumab kann dieses Risiko erhöhen. Bei 14,3% der Patienten, die Mogamulizumab erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis, Pneumonie und Hautinfektionen beobachtet. Die Latenzzeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der ersten Dosis variierte erheblich. Die Mehrzahl der Patienten erholte sich von der Infektion. In der klinischen Studie (0761-010) gab es 2 Berichte über respiratorische Insuffizienz mit tödlichem Ausgang bei Patienten mit schwerer Pneumonie, wobei die Ereignisse mehr als 9 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mogamulizumab auftraten.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen gibt es ein Potenzial für Immunogenität. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten, die POTELIGEO erhielten, wurde positiv auf therapieassoziierte (therapieinduzierte oder durch die Therapie verstärkte) Antikörper gegen Mogamulizumab getestet. Positive neutralisierende Antikörperreaktionen traten nicht auf.

Sicherheit nach der letzten Dosis

Von den 320 Probanden mit Mogamulizumab-Exposition in der Studie 0761-010 hatten 21 (6,6%) mindestens eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUAW), die innerhalb von 90 Tagen nach dem Datum der letzten Gabe des Prüfpräparates auftrat.

Dabei wurden SUAWs, die bei mehr als einem Patienten auftraten, unter folgenden Systemorganklassen (SOC) erfasst: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7 [2,2%] Patienten), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 [1,6%] Patienten), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4 [1,3%] Patienten), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (3 [0,9%] Patienten), Leber- und Gallenerkrankungen (2 [0,6%] Patienten) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (2 [0,6%] Patienten). Für alle übrigen SOCs wurden SUAWs bei 1 Patienten (0,3%) berichtet.

Das in den 90 Tagen nach der letzten Mogamulizumab-Dosis beobachtete Sicherheitsprofil stimmt mit dem während der Behandlung mit der Studienmedikation beobachteten überein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) entsprach das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem erwachsener Patienten. Eine Ausnahme bildeten dermatologische Reaktionen und Infusionsreaktionen, die bei älteren Probanden häufiger auftraten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Paul-Ehrlich-Institut anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Mogamulizumab liegen keine Informationen über eine Überdosierung vor. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einschließlich der Vitalfunktionen engmaschig überwacht werden (mindestens 1 Stunde lang) und bei Bedarf eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß den Angaben aus Annex II Abschnitt B wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung bzw. Annex I, Abschnitt 4.2 der Produktinformation hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Produktinformation besagt, dass die Behandlung mit Mogamulizumab von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht und nur von medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld durchgeführt werden soll, in dem Reanimationsgeräte zur Verfügung stehen [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegt kein Annex IV vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden im Risikomanagement-Plan (RMP) beschrieben und sind im EPAR veröffentlicht [2]:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen der Pharmakovigilanz
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC, Abschnitte 4.2; 4.4; 4.8 Patienteninformation Abschnitte 2 und 4 Rechtlicher Status Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz über die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und Signalerkennung hinaus: Ein Fragebogen, um zusätzliche Informationen zu Infusionsreaktionen zu erhalten Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz: Keine
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Hepatitis-B-Reaktivierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC, Abschnitte 4.4 und 4.8 Patienteninformation Abschnitte 2 und 4 Rechtlicher Status Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz über die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und Signalerkennung hinaus: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz: Keine
Gesteigertes Risiko einer GVHD nach allogener HSCT	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC, Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitte 2 und 4 Rechtlicher Status Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz über die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und Signalerkennung hinaus: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz: PASS, um die Sicherheit der allogenen HSCT bei Patienten mit CTCL, die mit Mogamulizumab behandelt werden, zu charakterisieren
<i>Fehlende Informationen</i>		
Anwendung bei Patienten mit autologen oder allogenen Transplantationen in der Vorgeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Patienteninformation Abschnitt 2 Rechtlicher Status Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz über die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und Signalerkennung hinaus: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Pharmakovigilanz: Keine
SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; GVHD: <i>Graft-vs.-host disease</i> ; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; PASS: <i>Post-authorisation safety study</i> ; CTCL: Kutanen T-Zell-Lymphom		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3A, Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of product characteristics*/Fachinformation) des Arzneimittels sowie auf den EPAR einschließlich des RMP.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (2018): European Public Assessment Report POTELIGEO. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten	„POTELIGEO ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es darf nur als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten verabreicht werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Überwachung des Patienten nach der Gabe von Mogamulizumab	„Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome oder Anzeichen überwacht werden, die auf SJS oder TEN hindeuten.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4) „Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4) „Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer	ja

		Infektion überwacht und gegebenenfalls umgehend behandelt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	
3	Überwachung auf Tumorlyse-Syndrom	„Bei den Patienten sollten Elektrolytstatus, Hydratation und Nierenfunktion, insbesondere im ersten Behandlungsmonat, durch geeignete Labor- und klinische Tests engmaschig überwacht und nach bester medizinischer Praxis behandelt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
4	Hepatitis-B-Test	„Vor Beginn der Behandlung mit Mogamulizumab sollten die Patienten auf Hepatitis-B-Infektion getestet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
5	Überwachung von Herzerkrankungen	„Patienten mit Risikofaktoren im Zusammenhang mit Herzerkrankungen sollten überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	nein (nur bei Patienten mit Risikofaktoren)
6	Überwachung von Transplantationskomplikationen	„Die Patienten müssen engmaschig auf frühe Hinweise auf transplantationsbedingte Komplikationen beobachtet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	nein (nur bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSCT) nach Mogamulizumab-Gabe)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der hier verwendete Fachinformation zu Mogamulizumab (POTELIGEO®) ist Oktober 2019.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die Infusion von Mogamulizumab (POTELIGEO®) erfolgt über mindestens 60 Minuten und ist über die GOP 02101 (Infusion, Dauer mind. 60 Minuten) als monoklonaler Antikörper mithilfe des EBM-Katalog abrechenbar. Diese ärztliche Leistung wird somit bereits adäquat vom EBM-Katalog abgedeckt.

Die ärztlichen Leistungen Nr. 2 können über die GOP 01510 (Ambulante Betreuung 2h) oder bei der regelmäßigen Überwachung über die jeweilige Grundpauschale je nach Facharzttrichtung abgerechnet werden.

Die Überwachung auf Tumorlyse-Syndrom kann als Laboruntersuchung zum Elektrolytstatus und der Nierenfunktion abgerechnet werden. Hierfür können zur Bestimmung des Elektrolytstatus folgende Parameter analysiert werden: Kalium (GOP 32081), Natrium (GOP 32083), Kalzium (GOP 32082), Magnesium (GOP 32248). Zur Bestimmung der Nierenfunktion werden üblicherweise Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance untersucht (GOP 32197). Unter Umständen können auch noch eine Kreatininmessung nach der Jaffè-Methode (GOP 32066) oder die enzymatische Messung (GOP 32067) sowie die Messung der alkalischen Phosphatase (GOP 32068), des Harnstoffes (GOP 32065) oder der Harnsäure (GOP 32064) erfolgen und als Laborleistung bereits abgerechnet werden.

Vor der Behandlung mit Mogamulizumab (POTELIGEO®) sollte ein Test auf Hepatitis-B durchgeführt werden (Leistung Nr. 4). Diese Leistung wird bereits vollständig vom aktuellen EBM-Katalog abgedeckt (nach dem Stufenschema: GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32823).

Die ärztlichen Leistungen Nr. 5 (Überwachung von Herzerkrankungen) und 6 (Überwachung von Transplantationskomplikationen) sind nur für bestimmte Risikogruppen durchzuführen und resultieren aus dem Risikofaktor und nicht primär aus der Gabe von Mogamulizumab (POTELIGEO®). Beide Leistungen können bereits von der entsprechenden Facharztgruppe über die Grundpauschale abgerechnet werden oder sind von der ambulanten Betreuung bei der Gabe von Mogamulizumab (POTELIGEO®) (GOP 01510) abgedeckt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2020/2 genutzt .

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,

Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Alle der aufgeführten ärztlichen Leistungen werden bisher vollständig im EBM-Katalog abgebildet [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf.