



(21341) POTELIGEO, Kyowa Kirin Sàrl

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Januar 2023

1 Zulassung Swissmedic

POTELIGEO wurde von Swissmedic per 01. September 2021 (Korrektur vom 13. September 2021) mit folgender Indikation zugelassen:

„Poteligeo ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrome (SS), welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Indikation^{1,2}

Mycosis fungoides (MF) und Sézary syndrome (SS) sind die häufigsten Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL), einer seltenen, heterogenen Gruppe von reifen T-Zell-Lymphomen mit primärer kutaner Beteiligung. Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) sind eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die bei der Diagnose Hautmanifestationen aufweisen ohne Anzeichen einer extrakutanen Erkrankung.

Bestimmte Chemokinrezeptoren sind bei CTCL hochreguliert, welche möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Migration der malignen Lymphozyten in die Haut spielen. Der Chemokinrezeptor CCR4 wurde mit der Ansiedlung von T-Zellen in die Haut in Verbindung gebracht. CCR4 ist auf der Oberfläche von T-Zellen überexprimiert und/oder wird von einem hohen Prozentsatz der Krebszellen in T-Zell-Malignomen wie CTCL exprimiert.

Die klassische MF verläuft in drei Stadien:

- Ekzem-/Patchstadium: erythematöse, ekzematöse oder poikilodermatische Hautveränderungen, häufig quälender Pruritus,
- Plaquestadium: plattenartige Infiltrate,
- Tumorstadium: ein bis mehrere Tumorknoten, die sich auf einer Plaque, innerhalb einer Erythrodermie oder – sehr selten – auf gesunder Haut entwickeln und zur Ulzeration neigen, häufig reduzierter Allgemeinzustand, Fieber.

¹ Vergl. Swiss Public Assessment Report Pteligeo, Date: 13 October 2021 Swissmedic. [Public Summary SwissPAR \(swissmedic.ch\)](#)

² Vergl. L. Heinzerling et al., Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie, DOI 10.1007/978-3-642-24837-5_3, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; Kapitel 3.

Die MF ist eine Erkrankung mit langsamer Progression über Jahre oder Jahrzehnte und bildet im fortgeschrittenen Stadium ein buntes Bild aus Patches, Plaques und Tumoren. Eine Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen (insbesondere Milz) oder Knochenmark ist in fortgeschrittenen Stadien möglich.

Die MF-Stadien IA oder IB haben eine ausgezeichnete Prognose, trotzdem kommt es bei etwa 25 % der Patienten zur Progression. Patienten mit einem MF-Stadium IIB und III haben eine mediane Überlebenszeit von 4 - 6 Jahren, und bei einem Stadium IV besteht eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 4 Jahren.

SS ist eine seltene, aggressive, leukämische Form von CTCL, die sich von MF vor allem durch folgende Merkmale unterscheidet: hohe Konzentrationen von zirkulierenden atypischen T-Zellen (Sézary-Zellen), ausgedehnte Hautrötungen und starkem Juckreiz.

Sowohl MF als auch SS werden histologisch definiert und nach denselben Kriterien eingestuft. Im Gegensatz zur Patch/Plaque-MF ist die SS wesentlich symptomatischer, hat ein geringeres Remissionspotenzial und geringere Überlebenserwartung.

Therapiemöglichkeiten^{1,2}

Keine der Therapieansätze ist kurativ, zum Teil können jedoch langanhaltende Remissionen erreicht werden. Prinzipiell richtet sich die Therapie nach dem Stadium der Erkrankung, d. h. unter Berücksichtigung der Ausdehnung und der Art des Befalles.

Die frühen, auf die Haut begrenzten Stadien der MF wird mit topischen Therapien behandelt (z.B. topische Steroide, Psoralen plus UV-A [PUVA], UV-B, topische Zytostatika, Bestrahlung mit Elektronen [EBT]).

In fortgeschrittenen Stadien (IIB-IV) und bei Patienten mit SS gehören zu den empfohlenen Optionen, in Kombination oder allein: Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (total skin electron beam therapy; TSEB), extrakorporale Photopherese (ECP), PUVA, Interferon und Retinoide.

Unter anderem werden Bexaroten, Chlorambucil/Steroid (Winkelman-Schema), niedrig dosiertes Methotrexat, Alemtuzumab oder eine 'multiagent' Chemotherapie für die Zweitlinienbehandlung von SS empfohlen (vergl. S2k-Leitlinie Kutane Lymphome Update 2021 und L. Heinzerling et al., Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie).

Wirkmechanismus³

Mogamulizumab ist ein rekombinantes, humanisiertes, defucosyliertes monoklonales IgG1-Kappa-Immunglobulin, das selektiv an CCR4 bindet, einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor für CC-Chemokine, der am Zellverkehr von Lymphozyten zu verschiedenen Organen einschliesslich der Haut beteiligt ist, was zu einer Depletion der Zielzellen führt. CCR4 wird auf der Oberfläche einiger Krebszellen exprimiert, darunter auch T-Zell-Malignome wie MF und SS, bei denen eine CCR4-Expression inhärent ist.

Studie 1 Kim YH et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19:1192-204.

Die Wirksamkeit von Mogamulizumab in der Behandlung von Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) wurde in einer multizentrischen, offenen Phase-3-Studie (0761-010) mit 372 erwachsenen Patienten untersucht, die im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mogamulizumab oder mit Vorinostat zugewiesen wurden. Jeder Arm umfasste 186 Patienten.

Die Mogamulizumab-Infusion wurde im ersten 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 sowie an den Tagen 1 und 15 der nachfolgenden 28-tägigen Zyklen mit einer Dosis von 1 mg/kg verabreicht. Vorinostat wurde beginnend am ersten Tag der 28-tägigen Zyklen einmal täglich mit einer Anfangsdosis von 400 mg oral verabreicht. Vorinostat-Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder inakzeptablen Toxizitäten durften zur Mogamulizumab-Therapie wechseln.

Zum Cutoff-Termin im Dezember 2016 hatten Patienten, die den Therapiearm gewechselt hatten, bis zu 46 Monate lang Mogamulizumab erhalten. Die Behandlung mit Mogamulizumab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintritt einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

³ POTELIGEO EPAR – Product information, last updated: 20.08.2021

Zu Studienbeginn hatten 38% eine Erkrankung im Stadium IB-II, 10% im Stadium III und 52% im Stadium IV. Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Ausgangsniveau der CCR4-Expression in der Hautbiopsie in diese Studie aufgenommen.

Wesentliche Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre (Japan \geq 20 Jahre),
- Histologisch bestätigte Diagnose von Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS),
- Stadium IB, II-A, II-B, III und IV,
- Patientinnen/Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Behandlung (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, Photopherese, antineoplastische Chemotherapie etc.) erfolglos war. Psoralen-plus-Ultraviolettlichttherapie (PUVA) wurde nicht als systemische Therapie berücksichtigt,
- ECOG \leq 1 bei Studienbeginn,
- adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion,
- Patienten, die zuvor mit einem Anti-CD4-Antikörper oder Alemtuzumab behandelt wurden, waren teilnahmeberechtigt, sofern ihre CD4⁺ Zellzahl \geq 200/mm³ war.

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- Vorherige Behandlung mit Mogamulizumab oder Vorinostat,
- Aktuelle Belege für eine grosszellige Transformation (large cell transformation; LCT),
- Patienten mit aktiven Autoimmunerkrankungen,
- Metastasen des zentralen Nervensystems und Erkrankungen, die den Einsatz systemischer Kortikosteroide oder anderer immunsuppressiver Arzneimittel erforderten
- Patienten mit einer behandlungsbedürftigen, aktiven Infektion einschließlich HIV, oder Hepatitis B oder C
- ECOG \geq 2
- Allogene Transplantation in der Vorgeschichte
- Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 90 Tagen vor der Vorbehandlungsvisite

Statistische Analyse [gemäss Publikation der Zulassungsstudie]

*„Unless otherwise specified, all efficacy and safety analyses were done on the basis of the first assigned (randomised) treatment. The original protocol was **time-driven and powered at 80%** to detect a 50% increase in progression-free survival (...). **We amended the protocol** in February, 2013, to an **event-driven** study and concurrent increase in **power to 90%**, (...) resulting in a projected enrolment of 317 patients. The primary outcome analysis of progression-free survival between mogamulizumab and vorinostat was done on **the intention-to-treat population** (...) using a stratified log-rank test at a **one-sided 2.5% significance level**. (...) No interim analyses were planned. We used a Cox proportional hazards model with treatment, disease type, disease stage, and region as covariates to assess the magnitude of the treatment difference in progression-free survival; hazard ratios (HRs) and 95% CIs were calculated. We estimated median progression-free survival and duration of response with two-sided 95% CIs for each treatment using Kaplan-Meier survival analysis. Disease type, stage, blood involvement, region, age group, sex, race category, and lactate dehydrogenase were **prespecified subgroup analyses** for progression-free survival. (...)“*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das **progressionsfreie Überleben (PFS)**, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfer. Dabei wurde ein zusammengesetztes Kriterium für das allgemeine Ansprechen verwendet, das alle potenziell betroffenen Krankheitskompartimente (Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe) berücksichtigt. Das Ansprechen in Haut und Blut wurde alle 4 Wochen beurteilt. Das Ansprechen in Lymphknoten und inneren Organen wurde nach 4 Wochen beurteilt, danach im ersten Jahr alle 8 Wochen und anschließend alle 16 Wochen.

Alle Patienten im Mogamulizumab- bzw. im Vorinostat-Arm hatten eine histologisch bestätigte Diagnose von Mycosis fungoides (MF) (56.5 % bzw. 53.2 %) oder Sézary-Syndrom (SS) (43.5 % bzw. 46.8 %)

und hatten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten. Die häufigsten vorherigen systemischen Therapien in Europa waren Bexaroten (70 %), Interferon (59 %), Methotrexat (49 %), extrakorporale Photopherese (ECP) (31 %) und Gemcitabin/Gemcitabin-Therapieregimes (28 %).

Die mediane Expositionsdauer betrug für Mogamulizumab 5.6 Monate (Bereich: < 1 bis 45.3 Monate). 56 % der Patienten erhielten Mogamulizumab über einen Zeitraum von mindestens 6 Zyklen und 25 % der Patienten erhielten Mogamulizumab über einen Zeitraum von mindestens 12 Zyklen.

Zum Zeitpunkt des Screenings betrug das mediane Alter der Patienten 64 Jahre (Bereich 25 bis 101 Jahre), 49.5 % waren 65 Jahre oder älter und 58.1% waren männlich.

Die CCR4-Expression wurde retrospektiv anhand von prätherapeutisch genommenen Hautbiopsien mittels Immunhistochemie beurteilt. Im Mogamulizumab-Arm war das prätherapeutische Expressionsniveau von CCR4 bei 75 % der Patienten (N = 140) verfügbar. Bei 100 % der Patienten wurde CCR4 in $\geq 1\%$ der Lymphozyten festgestellt und bei 96 % (134/140) wurde CCR4 in $\geq 10\%$ der Hautlymphozyten festgestellt.

Von den Patienten, die randomisiert dem Vorinostat-Arm zugewiesen worden waren, wechselten 136 Patienten (73.1 %) während der Studie zu Mogamulizumab. Gründe für den Wechsel zu Mogamulizumab waren Krankheitsprogression (109 Patienten) und Therapieunverträglichkeit (27 Patienten).

Das **mediane PFS** betrug für den Mogamulizumab-Arm **7.7 Monate** (95% KI: 5.67, 10.33) gegenüber **3.1 Monate** (95% KI: 2.87, 4.07) für den Vorinostat-Arm; daraus ergibt sich eine **Hazard-Ratio von 0.53** (95% KI: 0.41, 0.69), $p < 0,0001$ (2-seitiger, stratifizierter Log-Rank-Test).

Der Prozentsatz der ohne Krankheitsprogression lebenden Patienten war 6, 12, 18 und 24 Monate nach Beginn der randomisierten Behandlung bei Mogamulizumab grösser (55.3%, 38.3%, 28.0% und 14.1%) als bei Vorinostat (28.8%, 15.3%, 7.2% und 7.2%).

Bemerkung EMA zum primären Endpunkt und Vergleichsarm

*„[...] **PFS is considered an acceptable primary endpoint, in particular as CTCL is characterized by frequent recurrences and an indolent course in early stages reflected by the relatively long OS. However, clinical relevance of the observed effect should be reinforced by supportive secondary endpoints. The primary endpoint is based on investigator assessment, which is acceptable as it is more representative of clinical practice in this disease where visual skin inspection is an important part of response assessment. Moreover, investigator based PFS provided a more consistent application of the Olsen et al guidelines compared to IR PFS, and can be considered, therefore, more reliable in terms of diagnosis of progression and response data.***

[...]

The effect size of mogamulizumab is not compared to treatment regimens used in the EU. Moreover, vorinostat has been approved in the US for progressive, persistent or recurrent disease on or following two systemic therapies, this represents a later line of therapy as claimed in the proposed indication for mogamulizumab, and thus further questions placing the obtained results for the current pivotal trial in context. Additionally, the fact that patients were allowed to cross-over to mogamulizumab in case of progression on vorinostat, and even when unable to tolerate vorinostat treatment, complicates interpretation of available OS and PFS data for mogamulizumab. “⁴

Subgruppenanalysen^{4, 5}

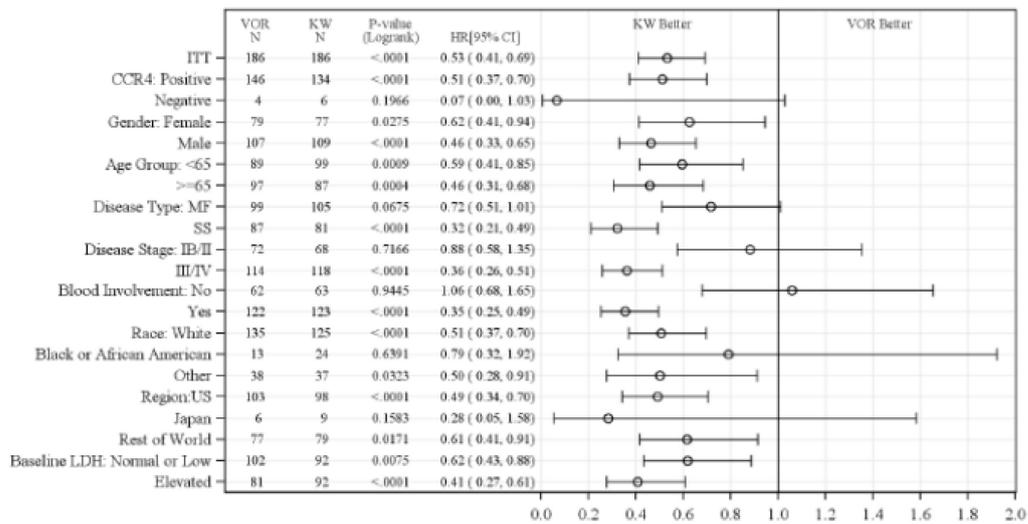
Gemäss des statistischen Analyseplan wurden **explorative** Subgruppenanalysen für das PFS gemäss der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals in der ITT-Population durchgeführt und als Forest Plot die HR präsentiert (siehe nachfolgende Abbildung).

Die Grösse des PFS-Effekts war in den Untergruppen nicht einheitlich. Untergruppenanalysen deuten darauf hin, dass die Grösse des PFS-Effekts vom Stadium der Erkrankung abhängt. Die verfügbaren Daten zeigen einen klinisch relevanten PFS-Vorteil von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat bei Patienten mit SS (medianes PFS 13,3 vs. 3,13 Monate, HR 0,32, $p < 0,0001$) und mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III/IV, medianes PFS 10,9 vs. 3 Monate, HR 0,36, $p < 0,0001$).

⁴ European medicines Agency EMA Assessment report POTELIGEO; 20 September 2018.

⁵ Nutzenbewertung für Orphan Drugs Mogamulizumab G-BA, 15. September 2020.

Figure 16. Forest Plot of HR's of PFS by Investigator for Pre-defined Subgroups (ITT Set).



Note: CCR4 positive indicates $\geq 10\%$ CCR4 expressing malignant lymphocytes and CCR4 negative indicates $< 10\%$ CCR4 expressing malignant lymphocytes
 KW=KW-0761 (mogamulizumab); VOR=vorinostat; ITT=intent-to-treat set; CCR4=CC chemokine receptor 4; MF=mycosis fungoides; SS=Sézary syndrome; LDH=lactate dehydrogenase; US=United States

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtansprechen (ORR), ORR nach dem Crossover und die Dauer des Ansprechens (DOR).

Das Gesamtansprechen wurde als zusammengesetztes Ergebnis aus Messungen in den einzelnen Kompartimenten angegeben. Ein Ansprechen galt nur dann als bestätigt, wenn es bei zwei aufeinander folgenden Gesamtbewertungen der Erkrankung (zwischen denen im ersten Jahr ein Abstand von mindestens 8 Wochen und danach von 16 Wochen liegen musste) nachgewiesen werden konnte.

Patienten wurden in die Analyse für ein bestimmtes Kompartiment einbezogen, wenn sie bei Studienbeginn eine Krankheit in diesem Kompartiment aufwiesen oder wenn nach Studienbeginn eine Bewertung des Ansprechens für dieses Kompartiment vorlag.

Nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von ORR und DOR sowie das Ansprechen nach Kompartiment. Das Ansprechen in den inneren Organen konnte aufgrund der begrenzten Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit viszeraler Beteiligung nicht beurteilt werden. **Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mogamulizumab bei Patienten mit viszeraler Beteiligung ist aufgrund fehlender Daten derzeit unbestimmt.**

Tabelle 2: Ansprechen im Zeitraum der randomisierten Therapiezuweisung in der Studie 0761-010 (Intention-to-treat)

	Mogamulizumab N=186	Vorinostat N=186
Gesamtansprechen (OR) (CR + PR bestätigt, %)	28.0	4.8
95% KI	(21.6, 35.0)	(2.2, 9.0)
P-Wert ^a	<0.0001	
Ansprechdauer (Monate)		
Median (95% KI)	14.1 (9.4, 19.2)	9.13 (4.7, -)
Ansprechen nach Kompartiment		
Blut	n=124	n=125
Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	66.9	18.4
95% KI	(57.9, 75.1)	(12.0, 26.3)
P-Wert ^a	<0.0001	
Haut	n=186	n=186
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	41.9	15.6
95% KI	(34.8, 49.4)	(10.7, 21.6)
P-Wert ^a	<0.0001	
Lymphknoten	n=136	n=133
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	15.4	3.8
95% KI	(9.8, 22.6)	(1.2, 8.6)
P-Wert ^a	0.0008	
Innere Organe	n=6	n=4
Gesamt-Ansprechrate (CR + PR bestätigt, %)	0	0
95% KI	(0.0, 45.9)	0.0, 60.2)

Hinweis: Die Gesamt-Ansprechrate basiert auf dem zusammengesetzten Ergebnis für das allgemeine Ansprechen.

^a: Ermittlung des P-Wertes mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Adjustierung nach Erkrankungstyp,

Erkrankungsstadium und Region.

KI: Konfidenzintervall; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen

Die Behandlung mit Mogamulizumab führte zu 8 bestätigten Fällen von vollständigem Ansprechen (vollständige Beseitigung in allen betroffenen Kompartimenten) im Vergleich zu 0 Patienten unter Vorinostat: 4 dieser 8 Patienten waren ursprünglich randomisiert dem Mogamulizumab-Arm zugewiesen worden, und 4 waren während der Studie zu Mogamulizumab gewechselt. Von den 136 Patienten, die den Therapiearm gewechselt hatten, zeigten 41 (30,1%) ein partielles oder vollständiges Ansprechen unter Mogamulizumab.

Es gibt **nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit geringer (< 10%) CCR4-Expression in der Haut**. In der Studie Zulassungsstudie gab es 10/290 auswertbare Patienten mit CCR4-Expression < 10%. Davon waren 6 randomisiert dem Mogamulizumab-Arm zugewiesen worden, und 4 waren randomisiert dem Vorinostat-Arm zugewiesen worden und anschließend zu Mogamulizumab gewechselt. Bei diesen 10 Probanden mit geringer (< 10%) CCR4-Expression wurden keine Fälle von bestätigtem Ansprechen beobachtet.

Bei den mit Mogamulizumab behandelten Patienten im Krankheitsstadium IB/II lag die bestätigte ORR bei 17.6% gegenüber 8.3% bei Vorinostat, und die Ansprechraten auf Kompartimentebene (Blut, Haut, Lymphknoten) waren bei ihnen höher als bei den mit Vorinostat behandelten Patienten (Tabelle 3). Insgesamt betrug die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens bei den mit Mogamulizumab behandelten Probanden im Krankheitsstadium IB/II 4.7 Monate, gegenüber 3.9 Monaten bei den mit Vorinostat behandelten Patienten (Tabelle 4). Bei den Patienten im Krankheitsstadium IB/II kann angesichts der begrenzten Anzahl von ansprechenden Probanden und der Unfertigkeit der Daten keine Aussage über die Dauer des Ansprechens getroffen werden.

Die Zeit bis zu einem Ansprechen auf Kompartimentebene betrug bei Patienten im Stadium IB/II etwa 3 Monate, was der Zeit bis zum Ansprechen in der ITT-Population insgesamt (etwa 3 Monate) entspricht. **Wenn nach 4 Monaten Behandlung kein Ansprechen auf Kompartimentebene ohne Verbesserung der Lebensqualität oder eine Gesamtprogression beobachtet wird, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.**

Tabelle 3: Gesamt-Ansprechrare und Ansprechrate nach Kompartiment in frühen Krankheitsstadien

	Mogamulizumab	Vorinostat	Risiko-Diff (M vs. V)
Krankheitsstadium IB/II	N = 68	N = 72	
Gesamt-Ansprechrare (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Kompartiment:			
Blut (n)	17	23	
Ansprechrate (n, %) 95% KI ^a	8 (47,1) (23,0, 72,2)	4 (17,4) (5,0, 38,8)	29,7 (-2,2, 57,1)
Haut (n)	68	72	
Ansprechrate (n, %) 95% KI ^a	19 (27,9) (17,7, 40,1)	14 (19,4) (11,1, 38,8)	8,5 (-8,3, 24,9)
Lymphknoten (n)	41	40	
Ansprechrate (n, %) 95% KI ^a	4 (9,8) (2,7, 23,1)	1 (2,5) (0,1, 13,2)	7,3 (-14,3, 28,6)

M = Mogamulizumab, V = Vorinostat

Tabelle 4: Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Behandlungsarm und Krankheitsstadium (Phase der randomisiert zugewiesenen Therapie)

	Mogamulizumab	Vorinostat	P-Wert
PFS, Monate			
ITT-Population	7,70 (5,67, 10,33)	3,10 (2,87, 4,07)	< 0,0001
IB/II	4,7 (2,9 -7,47)	3,9 (2,87-4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)	< 0,0001

ITT = Intention to treat

Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion (30.0%) und Ausschlag (Medikamentenausschlag) (21.5%), zumeist nicht schwerwiegend, mit dem Schweregrad 1 oder 2.

Schwere Nebenwirkungen waren respiratorische Insuffizienz des Schweregrades 4 (0.9%), Nebenwirkungen des Schweregrades 5 waren Polymyositis und Sepsis (jeweils 0.4%).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie und Fieber (jeweils 1.7%), und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Zellulitis (jeweils 1.3%).

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die POTEIGEO erhalten (N=233)

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphozytenzahl vermindert
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation (9.9%), Diarrhö (20.6%), Übelkeit (18.0%)
	Häufig	Erbrechen, Stomatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung (21.5%), Ödem peripher (10.7%), Fieber (17.6%)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Akute Hepatitis, Hepatitis
	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen (64.8%) ^a
	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (30.0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz (14.2%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Medikamentenausschlag (einschliesslich Hautausschlag) (21.5%)

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

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen

Dermatologische Reaktionen

Bei Patienten, die POTELIGEO erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag (Arzneimittlexanthem) aufgetreten. Die Mehrzahl der behandlungsassoziierten dermatologischen Reaktionen waren vom Schweregrad 1 oder 2 (91%). Bei 4.3% aller 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 30% der mit POTELIGEO behandelten Patienten beobachtet. Die behandlungsassoziierten Infusionsreaktionen waren mehrheitlich (95%) vom Schweregrad 1 oder 2 und traten während oder kurz nach der ersten Infusion auf. Bei 1.3% aller 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 Infektionen. Die Behandlung mit Mogamulizumab kann dieses Risiko erhöhen. Bei 14.6% 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 meisten Infektionen bildeten sich zurück (89.8 %). In der klinischen Studie 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.

In der Fachinformation wird festgehalten, dass die **Kombination von Mogamulizumab mit systemischen immunmodulierenden Arzneimitteln oder mit anderen zugelassenen Therapien für MF oder SS nicht geprüft und daher nicht empfohlen wird**, 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.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen gibt es ein Potenzial für Immunogenität. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten (3.9%), die POTELIGEO erhielten, wurde positiv auf therapieassoziierte (therapieinduzierte oder durch die Therapie verstärkte) Antikörper gegen Mogamulizumab getestet. Positive neutralisierende Antikörperreaktionen traten nicht auf.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) entsprach das Sicherheitsprofil im Allgemeinen demjenigen erwachsener Patienten. Eine Ausnahme bildeten dermatologische Reaktionen (54.5%) und Infusionsreaktionen (33.3%), die bei älteren Probanden häufiger auftraten.

Beurteilung EMA Assessment Report POTELIGEO, 20 September 2018, 2.6.2. Conclusions on the clinical safety, S. 107/115

The safety profile of mogamulizumab has been characterised in a sufficient number of subjects. Overall, main risks associated with mogamulizumab treatment are infusion-related reactions, drug eruption and infections – which were in general mild or moderate in severity, therefore the safety profile appears to be manageable. The MAH should closely monitor in the PSURs the immune-related adverse events. The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to safety:

- *Post-Authorisation Safety Study to Characterise the Safety of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) treated with Mogamulizumab.*

Safety concerns (2.7. Risk Management Plan)

Important identified risks	Infusion-related reaction
Important potential risks	Hepatitis B reactivation Increased risk of severe GVHD after allogeneic HSCT
Missing information	Use in patients with a history of autologous or allogeneic transplant

Medizinische Leitlinien

S2k-Leitlinie Kutane Lymphome Update 2021 (Konsentierter Version 30.06.2021)

Therapieempfehlungen bei MF und MF-Sonderformen^o

Stadien	Empfohlene Therapie First Line ^a	Empfohlene Therapie Second Line ^a	Kommentar
I A	- Lokale Steroide Klasse III-IV - PUVA - UVB-311nm - Chlormethinhydrochlorid 0,02 % Gel ^o	- Topisches BCNU/Carmustin++ - Bexarotengel** - Topische Immuntherapien (z.B. Imiquimod++, Resiquimod**)	
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	- Lokale Radiotherapie (RT) (30-36 Gy oder 2 x 4 Gy)	- Lokale Steroide Klasse III-IV - PUVA-Creme	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentationsformen der MF im Stadium IA zu werten.
I B – II A	- PUVA-Creme - UVB-311nm	- vgl. St. I A - PUVA + IFN-α - PUVA + Bexaroten - Bexaroten - Acitretin*** - Niedrig dosiertes MTX - Lokale Radiotherapie - Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) - Mogamulizumab+++ - Brentuximab Vedotin++	IFN- α ist derzeit nur in pegylierter Form erhältlich.
II B	- PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten und RT für Tumoren	- Niedrig dosiertes MTX - Lokale Radiotherapie für Tumoren - Gemcitabin - Doxoubicin + - Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (8 – 12 Gy) - Brentuximab Vedotin - Pralatrexat** - Mogamulizumab+++ - Ggf. allogene Stammzelltransplantation++++	Viele dieser Substanzen sind in Deutschland/Europa für diese Indikation nicht zugelassen.
III ****	- PUVA/UVB-311nm, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten - Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN-α, MTX, Bexaroten oder PUVA	- vgl. St. II B - Alemtuzumab	Niedrigdosis-Therapie, nur bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom und ausschliesslicher Blutbeteiligung.
IV A	- PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten - RT für Tumoren	- vgl. St. II B	
IV B	- PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten - RT für Tumoren	- Vgl. St. II B - CHOP/CHOP-like-Polychemotherapie - Alemtuzumab - Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid	Ev. Erhaltungstherapie mit PUVA+IFN-α/Bexaroten/MTX bei Erreichen einer Remission.

- ^o Individuelle multimodale Therapieoptionen stehen im Vordergrund
^{oo} Chlormethinhydrochlorid-Gel als Lokaltherapie in allen Stadien kombinierbar
^{*} Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar
^{**} In Deutschland nicht zugelassen
^{***} Acitretin: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich
^{****} Erythrodermatische MF: RT: Röntgenweichtstrahlen oder Elektronen, ggf. Photonen
⁺ Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig.
Für Einzelheiten zur Verordnungsbarkeit verweisen wir auf den GBA-Beschluss
⁺⁺ Off-label Anwendung
⁺⁺⁺ Mogamulizumab bevorzugt bei MF mit Blutbefall und Sézary-Syndrom
⁺⁺⁺⁺ Allo-SCT: reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien; «klinische Option» nur bei passendem Spender

Therapieempfehlungen beim Sézary Syndrom^o

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Extracorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit PUVA, IFN-α und/oder Bexaroten PUVA in Kombination mit IFN-α und/oder Bexaroten	Mogamulizumab (42) 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**

- ^o Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar
^{*} Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsbarkeit verweisen wir auf den GBA-Beschluss
^{**} Off-label Anwendung
^{***} Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein.

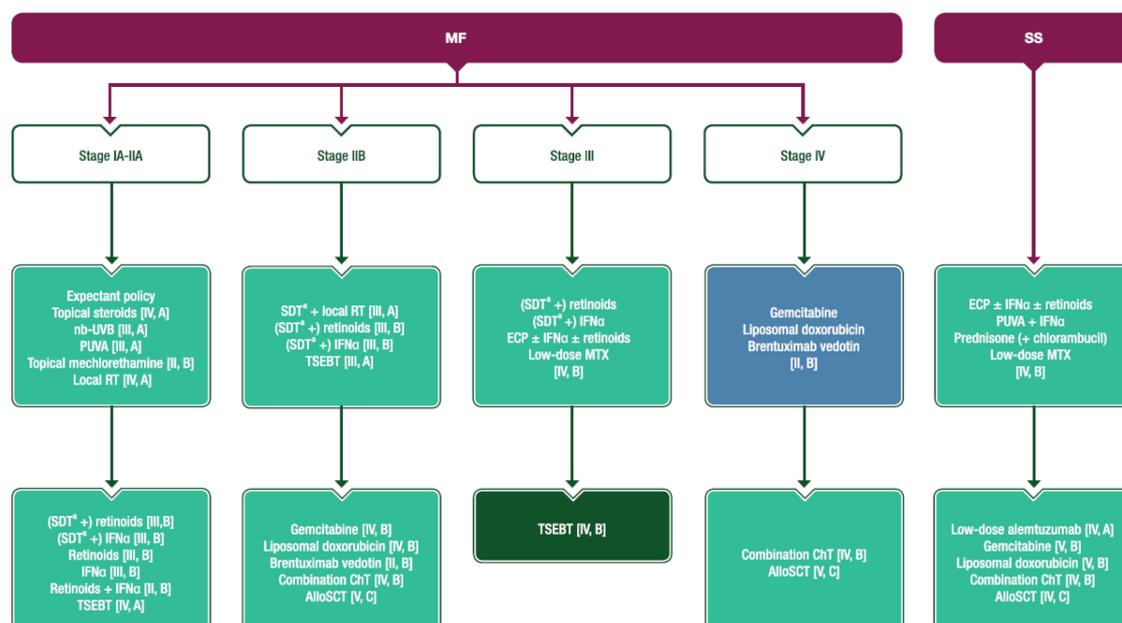


Figure 1. Recommendations for the treatment of MF/SS.

^aMost commonly PUVA.

AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; ChT, chemotherapy; ECP, extracorporeal photopheresis; IFNα, interferon alpha; MF, mycosis fungoides; MTX, methotrexate; nb-UVB, narrow-band ultraviolet B; PUVA, psoralens plus ultraviolet A; RT, radiotherapy; SS, Sézary syndrome; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy.

NCCN Guidelines Primary Cutaneous Lymphomas Version 1.2022

Die NCCN Guidelines empfehlen (preferred regimen, category 2A) die Anwendung von Mogamulizumab bei MF in den Stadium IB-III sowie für die Behandlung des SS (Stadium IVA1 und 2) unabhängig von der Krankheitslast. Beim der MF im Stadium IV wird Mogamulizumab unter «other recommended regimens» erwähnt. Für die MF mit large cell transformation und bei rezidivierender oder refraktäre Erkrankung wird Mogamulizumab nicht empfohlen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Vorinostat

Die pivotale Studie wies für Mogamulizumab eine signifikante Verlängerung des medianen PFS gegenüber Vorinostat auf. Die Daten wurden durch sekundäre und explorative Endpunkte (ORR, DOR, TTNT) unterstützt und durch die EMA als klinisch relevant erachtet.

Das Cross-Over Design in der Zulassungsstudie erschwert jedoch einen direkten Vergleich der Wirksamkeit der beiden Therapien.

In den Beurteilungsberichten der EMA, SMC, und G-BA wurde der Vergleichsarm in Frage gestellt, da Vorinostat für Europa nicht zugelassen ist. Der G-BA (Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Mogamulizumab 15. September 2020 S. 63) führt aus:

„Die Wahl des Komparators Vorinostat in der Studie MAVORIC ist insgesamt kritisch zu sehen. Der Zulassungsantrag von Vorinostat wurde am 13. Februar 2009 vom pU [Pharmazeutischer Unternehmer] zurückgezogen, da der Nutzen des Wirkstoffes nicht die Risiken überwog. Der Wirkstoff besitzt daher keine europäische Zulassung im Anwendungsgebiet. [...]. Die Autoren der Studie von Kim et al. 2018 begründen den Einsatz von Vorinostat als Vergleichsmedikament damit, dass es ein von der FDA zugelassenes Standardtherapeutikum für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms mit nachgewiesener Wirksamkeit in allen Kompartimenten ist und dass es nicht für die systemische Erstlinienbehandlung von Mycosis fungoides oder des Sézary-Syndroms eingesetzt wurde, im Gegensatz zu anderen Behandlungsstandards wie Bexaroten. Zudem gaben die Autoren an, dass die Wahl des Komparators die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erleichterte. Vorinostat wird in der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ als alternative Therapieoption aufgeführt. Dem stehen zugelassene und von den Leitlinien empfohlene Wirkstoffe gegenüber.“

Die ZulassungsinhaberIn begründet die Wahl von Vorinostat als Vergleichsarm gegenüber Mogamulizumab wie folgt:

*„Vorinostat ist in den USA die Standardbehandlung für MF und SS. Vorinostat ist die einzige Behandlung – mit Ausnahme von Mogmulizumab – für die ein Ansprechen bei SS-Patient*innen nachgewiesen wurde. Die Verwendung eines alternativen Studiendesigns wäre unethisch gewesen.*

[...] Vorinostat ist jedoch sowohl in Europa wie auch Schweiz nicht zugelassen. Die Verwendung eines in der Schweiz verfügbaren Komparators wäre unmöglich gewesen, da diese Population so stark vorbehandelt war – somit gab es keine zugelassenen Optionen mehr für diese Population. “

Vergleich zu anderen Arzneimittel

Das BAG kann keine Aussagen bezüglich der Wirksamkeit im Vergleich zu weiteren Arzneimittel treffen, da vergleichende Studien fehlen. Entsprechend ist der Platz der Therapie gegenüber anderen in den Leitlinien aufgeführten Therapieoptionen nicht eindeutig und derzeit nur aufgrund der Studienpopulation der pivotalen Phase III Studie identifizierbar.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Mogamulizumab bei MF/SS wurde in einer Phase-III Studie gegenüber Vorinostat untersucht. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied anhand des primären Wirksamkeitsendpunktes (PFS basierend auf der Beurteilung durch den Prüfer) gezeigt werden. Aufgrund des Studiendesigns kann die Wirksamkeit gegenüber Vorinostat nicht abschliessend abgeschätzt werden. Es können keine Aussagen bezüglich des Überlebens gemacht werden, da es sich hierbei um einen explorativen Endpunkt handelte, die Daten nicht reif sind und ein hoher Anteil der Studienteilnehmer den Therapiearm gewechselt haben (Cross-Over). Die mediane Dauer der Exposition war in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich.

Zudem stellt das BAG die Generalisierbarkeit der Wirksamkeitsdaten in Frage; das Verhältnis MF vs. SS spiegelt die Gegebenheiten in der Klinik nicht wider, es wurden nur Patienten mit einem ECOG Status von ≤ 1 eingeschlossen und die CCR4 Expression wurde zu Therapiebeginn nicht gemessen. Die Subgruppenanalysen waren des Weiteren nicht genügend gepowert um einen stat. sign. Unterschied zeigen zu können.

Die gemessene Anzahl der CCR4-exprimierenden T-Zellen in MF/SS variiert je nach konsultierter Literatur beträchtlich (von 50% bzw. 75% negativ bei MF bzw. SS⁶ bis zu 100% positiv⁷). Es scheint jedoch einen Trend zu höherer CCR4-Expression in fortgeschrittenen Stadien der MF, sowie Hinweise auf eine schlechtere Prognose bei hoher CCR4-Expression zu geben.

POTELIGEO wird erst bei einer refraktärer oder rezidivierter MF und SS nach min. 1 erfolgloser systemischer Therapie eingesetzt. Bei dieser Population kann aufgrund erwähnter Literatur davon ausgegangen werden, dass die CCR4-Expression grösstenteils vorhanden sein sollte.

Gemäss Fachinformation ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mogamulizumab bei Patienten mit viszeraler Beteiligung aufgrund fehlender Daten derzeit unbestimmt. Auch wurde der Vergleichsarm Vorinostat insgesamt von unterschiedlichen ausländischen Zulassungsbehörden in Frage gestellt, da es sich nicht um eine in Europa zugelassene Therapie handelt.

Dem BAG liegt weiter keine vergleichenden Wirksamkeitsdaten gegenüber weiteren Therapieoptionen vor.

Unter Berücksichtigung der gezeigten signifikanten Verlängerung des medianen PFS gegenüber Vorinostat, aber aufgrund der offenen Fragen zu der Vergleichbarkeit mit weiteren Therapien und der Generalisierbarkeit der Wirksamkeitsdaten, erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

⁶ Shono et al., 2019

⁷ Sugaya et al., 2015

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

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.

Beurteilung BAG

Unter Berücksichtigung eines Körpergewichtes von 72 kg für Erwachsene, beträgt die Dosierung 72 mg pro Anwendung. Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Mogamulizumab in 5 ml Konzentrat. Entsprechend sind 3.6 bzw. 4 Durchstechflaschen für eine Applikation notwendig. Gemäss Fachinformation sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden und ein Überschuss kann entsprechend nicht für eine spätere Anwendung verwendet werden. Im vorliegenden Beispiel entsteht pro Anwendung 10 % Überschuss. Dieser Überschuss ist in den Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit ggf. zu berücksichtigen.

Die mediane Expositionsdauer betrug für Mogamulizumab gemäss der Zulassungsstudie 5.6 Monate, dies entspricht ca. 6 Zyklen. Entsprechend wären pro Behandlung insgesamt 56 Vials notwendig.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA Assessment Report POTELIGEO, 20 September 2018, S. 84 – 86/115

Efficacy data and additional analyses

[...]

*Mogamulizumab treatment resulted in a **statistically significant improvement in investigator-based PFS, with a HR of 0.53 and a median improvement of 4.6 months with mogamulizumab compared to vorinostat (7.7 vs. 3.1 months, respectively).***

[...]

***The PFS effect size was not consistent across subgroups; subgroup analyses indicate that the effect size of PFS depends on the stage of disease.** The available data demonstrate a clinically relevant PFS advantage with mogamulizumab compared to vorinostat in subjects with SS (median PFS 13.3 vs. 3.13 months, respectively, HR 0.32, $p < 0.0001$) and with advanced disease (stage III/IV, median PFS 10.9 vs. 3 months, HR 0.36, $p < 0.0001$). In the less advanced patients a limited 0.8 months advantage in PFS was observed with mogamulizumab vs. vorinostat (median PFS 4.7 vs. 3.9 months, HR 0.88, $p = 0.7166$). In line with the PFS subgroup analysis, ORR was lower for patients with MF (risk difference 13.9, $p = 0.0042$), than for patients with SS (34.7, $p < 0.0001$). Also in subjects with less advanced disease (stage IB/II) ORR was lower (9.3, $p = 0.0896$) than in the ITT. Still, the frequency of confirmed ORR in stage IB/II subjects receiving mogamulizumab treatment (17.6%, 12/68) was higher than in those receiving the comparator vorinostat (8.3%, 6/72).*

*Response rates by compartment showed that responses were in particular observed in the blood compartment, i.e. patients with blood involvement. (...) Overall, the available data confirm that subjects with **less advanced disease and with no blood involvement seem to experience a reduced clinical benefit with mogamulizumab** compared to patients in advanced stages and/or with blood involvement. On the other hand, most analyses still point to better outcomes with mogamulizumab compared to vorinostat, and encouraging (yet far from outstanding) rates of skin responses have been observed in this subpopulation of patients with less advanced disease without blood involvement.*

[...]

*At the time of data cut-off for analysis, 23.4% (87/372) of randomized subjects had died [47, vorinostat (25.3%); 40, mogamulizumab (21.5%)]. **OS data were largely immature**; this is not unexpected, since subjects with **MF often have a chronic disease course**. Further, interpretation of OS data is hampered by the **crossover design**. It is noted, however, that no sign of any possible detrimental effect of mogamulizumab on OS can be observed, which is reassuring.*

[...]

*Altogether, the **difference in median PFS of 4.6 months** (HR 0.53; 95% CI: 0.41, 0.69; $p < 0.0001$) is considered **clinically relevant** when compared to the observed median PFS and supported by ORR+DOR and TTNT [Bemerkung: TTNT = time to next line therapy; post-hoc Analyse; 11 Monate vs. 3.5 Monate].*

[...]

The possibility to assess the efficacy of mogamulizumab in **subjects with lower levels of CCR4 expression** has been **limited as data are available** for only 10 subjects with <10% CCR4 positive lymphocytes in skin biopsies who were treated with mogamulizumab.

[...]

Therefore, in the context of the indication in MF and SS there is no need to specify that the disease should be CCR4 positive. However, the uncertainties on the **clinical benefit of mogamulizumab in subjects with low CCR4 expression need to be described in the SmPC** (section 5.1).

[...]

Despite the low frequency of patients (~15%) in the mogamulizumab arm that received only 1 prior treatment, additional analysis suggested almost similar PFS and response rates in mogamulizumab treated subjects with 1 or 2 prior treatment lines. Therefore the indication specifies “at least one prior systemic therapy“

2.5.4. Conclusion on the clinical efficacy

The efficacy of mogamulizumab in terms of 4.6 months improvement in PFS supported by the ORR + DoR and TTNT [Bemerkung: TTNT = time to next line therapy; post-hoc Analyse; 11 Monate vs. 3.5 Monate] is a beneficial and clinically relevant effect in the context of a relapse/remitting disease where patients continue through therapies, which makes this product with a new mode of action a valuable additional treatment option for MF/SS.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA Beschluss Mogamulizumab vom 3. Dezember 2020

„Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mogamulizumab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie MAVORIC: Mogamulizumab vs. Vorinostat

Studiendesign: offen, randomisiert, Phase III

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

SMC Advice 7. May 2021

Following a full submission assessed under the orphan medicine process:

mogamulizumab (Poteligeo®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: treatment of adult patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS) who have received at least one prior systemic therapy.

SMC restriction: for the treatment of patients with advanced MF or SS (stage \geq IIB MF and all SS) following at least one prior systemic therapy, who are clinically ineligible for or refractory to treatment with brentuximab vedotin.

In an open-label phase III study, mogamulizumab, compared with a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, was associated with a significant improvement in progression-free survival.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

In der Beurteilung von SMC wurden aber auch wie folgt Unsicherheiten über den klinischen Nutzen von Mogamulizumab geäußert:

In MAVORIC, treatment with mogamulizumab was associated with a statistically significant improvement in PFS with a median gain of 4.6 months over vorinostat, which was considered clinically relevant by the EMA. Secondary and exploratory outcomes were supportive, including ORR, DOR and TTNT. **The study was limited by its open-label design**, which may have introduced bias for certain outcomes.

[...]

To support the proposed positioning, subgroup analyses were presented. However, the subgroup is not fully reflective of the restricted population and the **subgroup analyses were conducted post hoc**, were **not statistically powered to detect differences** and thus are associated with uncertainty.

[...]

The study was not powered for overall survival, which was assessed as an exploratory outcome. Trial design allowed patients to **cross-over** early from vorinostat to mogamulizumab which further affects the interpretability of survival data. Due to the cross-over, exposure to vorinostat was very limited and this may also have affected the response results in favour of mogamulizumab, as patients may not have had time to experience vorinostat efficacy. To adjust for the large proportion of patients who crossed-over (73%, due to disease progression for 109 patients, and treatment intolerance for 27 patients), the submitting company presented exploratory overall survival analyses based on different adjustment methods but it is difficult to assess which of these methods provide the most clinically plausible survival estimates.

[...]

In terms of generalisability of the study data, an issue may be the **over-representation of SS patients**, in whom greater PFS results were seen via subgroup analysis (HR: 0.32 [95% CI: 0.21 to 0.49]) compared with MF patient results (HR 0.72 [95% CI: 0.51 to 1.01]). In the study, 55% of patients had MF and 45% had SS; however, in **practice SS is much less common and that might affect the generalisability of the study results to the Scottish population**. A further generalisability limitation was that study patients had an **ECOG performance status of 0 or 1** (two had an ECOG of 2), therefore it is not known if the study results would apply to patients with poorer performance status in clinical practice. In addition, patients were recruited independently of their **CCR4 expression levels**. Only a limited number of patients with low levels of CCR4 were included in the study (10 patients), thus there remain uncertainty on the clinical benefit of mogamulizumab in these patients. However, CCR4 is inherently expressed in MF/SS and the EMA concluded that there was no need to restrict the indication to subjects with CCR4 positive disease.

In MAVORIC, the comparator was vorinostat which is not used in Scottish clinical practice. There are **no direct comparative data versus any of the options used in clinical practice**. The submitting company conducted two indirect treatments comparisons. There were a number of limitations that affected the validity of their results and made the conclusions uncertain. These included, for the naïve comparison of vorinostat against physician choice of treatment: the limited evidence, the simple methods used and the differences between the studies such as in sample size, disease type and stage. For

the MAIC of mogamulizumab against standard of care using real world data, these included: the limited evidence, the nature and quality of the real-world data, the uncertainty in the survival results used and lack of information about treatments received by the patients within the HES database. Therefore, **uncertainty remains on the relative efficacy and safety of mogamulizumab over current standard of care.**

HAS POTELIGEO Mogamulizumab, Avis de la CT du 17 juillet 2019

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du mogamulizumab par rapport au vorinostat, comparateur peu utilisé en France, sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal), dans une étude ouverte ayant inclus à la fois des patients avec MF ou SS ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur, - des limites méthodologiques du critère de jugement principal, évalué par l'investigateur dans une étude réalisée en ouvert, ce qui introduit un biais de mesure, - du gain absolu médian de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) de 4,6 mois en faveur du traitement par mogamulizumab (HR=0,53 (IC95% [0,41 ; 0,69], p <0,0001), gain réduit à 2,87 mois ; HR de 0,64 (IC95% [0,49 ; 0,84], p <0,0007) lorsque la survie sans progression était évaluée par un observateur indépendant en aveugle (critère de jugement secondaire), - de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, alors que les patients inclus dans l'étude étaient à un stade avancé avec 62,4% des patients atteints de MF ou de SS à un stade III ou IV de la maladie et 45,2% de patients atteints de SS, lequel est de pronostic défavorable, - de l'absence de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM et disponibles en France alors que cette comparaison était réalisable, à l'exclusion de la comparaison à ADCETRIS (brentuximab vedotin) non réalisable en raison d'un développement concomitant dans le MF, - du profil de tolérance de POTELIGEO qui semble acceptable avec des effets indésirables du type réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, fatigue, diarrhée, - du besoin médical identifié à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés notamment dans les stades avancés pour lesquels le pronostic est particulièrement défavorable, <p>la Commission considère que POTELIGEO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) par rapport au vorinostat pour les patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.</p>
ISP	POTELIGEO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	POTELIGEO est un traitement pour les patients adultes atteints de mycosis fongoïde ou de syndrome de Sézary, après échec d'au moins un traitement systémique. Sa place par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ayant une AMM, mentionnés à la conclusion du paragraphe 06, n'est pas connue faute de données comparatives.

Medizinischer Bedarf

Die Behandlung der MF sowie des SS erfolgt basierend auf Leitlinien. In allen Leitlinien für die Behandlung von CTCL besteht Einigkeit, dass der Therapieansatz bei aktueller Unheilbarkeit (abgesehen von allogener Stammzelltransplantation) palliativ ist. Demnach sollen in frühen Stadien der Erkrankung hautgerichtete Therapien (skin-directed therapy, SDT) als first-line, und erst mit Fortschreiten der Erkrankung systemische (aggressivere) Behandlungsformen eingesetzt werden.

Die EMA hält gemäss Assessment Report fest, dass für MF, SS und CTCL im Allgemeinen nur wenige systemische Wirkstoffe zugelassen sind und die Erkrankung häufig therapieresistent wird. Gegenwärtig gibt es keine Standardtherapien für Patienten mit therapieresistenter Erkrankung in fortgeschrittenen Stadien. Daher bestehe ein erheblicher medizinischer Bedarf an der Entwicklung neuer Therapien für CTCL, welche auf alle Krankheitsbereiche (Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe) abzielen und ein dauerhaftes Ansprechen bei der Behandlung dieser seltenen Krankheit bewirken können.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aufgrund des medizinischen Bedarfs an wirksamen Therapiealternativen kann eine Vergütung befürwortet werden. Der Platz in der Therapie ist aufgrund der fehlenden Daten im Vergleich zu anderen Therapien unklar. Deshalb erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit nur befristet als erfüllt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz, 4mg/ml, 1 Durchstf à 5ml	1'513.89	Fr. 1'721.85

- mit folgender Limitierung:

„Poteligeo wird vergütet für die systemische Monotherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose einer rezidivierter oder refraktärer Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrome (SS)

- *ohne large cell transformation (LCT)*
- *ohne viszerale Beteiligung*

die mindestens eine vorherige Therapie mit Methotrexat erhalten haben und unzureichend auf diese angesprochen, oder diese nicht vertragen.

Ausschliesslich für Patienten ohne allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte.

Die Behandlung mit Mogamulizumab wird bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität vergütet. Wenn nach 4 Monaten Behandlung kein Ansprechen auf Kompartimentebene ohne Verbesserung der Lebensqualität oder eine Gesamtprogression beobachtet wird, wird die Behandlung nicht weiter vergütet

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung POTELIGEO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21341 01 “

- mit folgenden Auflagen:
 - 18 Monate nach befristeter Aufnahme von POTELIGEO in die SL wird die Wirtschaftlichkeit basierend auf dem APV neu überprüft. Dem BAG ist hierzu 16 Monate nach befristeter Aufnahme von POTELIGEO in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt der wirtschaftliche Preis 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuell publizierten FAP gemäss dieser Verfügung, so ist der FAP auf den neu ermittelten Preis zu senken.
 - Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (6 Monate vor Ablauf) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von POTELIGEO einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

- (21341) POTELIGEO muss per 01. Januar 2023 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Februar 2026