

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische
Zellneoplasie, Erstlinie)

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 07.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Tagraxofusp

Beschluss vom: 2. Dezember 2021

In Kraft getreten am: 2. Dezember 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2021):

Elzonris wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tagraxofusp:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹**Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)****Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
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		

Studie STML-401-0114: multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie

Herangezogene Datenschnitte:

- finaler Datenschnitt vom 13. März 2020 (Mortalität, Endpunkt zur Morbidität (Komplettremission) und Sicherheit)
- Datenschnitt vom 30. Juni 2019 (Sicherheit und Progressionsfreies Überleben)
- Datenschnitt vom 31.01.2018 (Endpunkt zur Morbidität (Rate der Stammzelltransplantation), Studiencharakteristika und Studienmedikation)

Mortalität

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 3		Tagraxofusp Stufe 1–3	
	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben				
Datenschnitt: 13. März 2020	13	18,9 [5,2; n. e.] 8 (61,5)	29	25,8 [9,7; 53,9] 18 (62,1)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. September 2021) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 3		Tagraxofusp Stufe 1–3	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben^a (ergänzend dargestellt)				
Datenschnitt: 30.06.2019	13	7,3 [2,8; NE] 9 (69,2)	29	7,3 [4,3; NE] 19 (65,5)

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 3		Tagraxofusp Stufe 1–3	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Komplettremission (CR/CRc)^b (ergänzend dargestellt)				
Datenschnitt: 13. März 2020	13	7 (53,8)	29	21 (72,4)

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 1–3	
	N	[95%-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rate der Stammzelltransplantation (ergänzend dargestellt)		
Datenschnitt: 31. Januar 2018	29	[26,4; 64,3] 13 (44,8)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Datenschnitt 30. Juni 2019		Datenschnitt 13. März 2020	
	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 ^c
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)				
	13 (100)	29 (100)	k. A.	32 (100)
Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
	9 (69,2)	22 (75,9)	k. A.	25 (87,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
	4 (30,8)	12 (41,4)	k. A.	13 (40,6)
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte				
	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	3 (9,4)
UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach SOC				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (61,5)	19 (65,5)	k. A.	22 (68,8)
Herzerkrankungen	5 (38,5)	8 (27,6)	k. A.	11 (34,4)
Augenerkrankungen	3 (23,1)	8 (27,6)	k. A.	8 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (69,2)	22 (75,9)	k. A.	23 (71,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (92,3)	27 (93,1)	k. A.	30 (93,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)	11 (37,9)	k. A.	12 (37,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	1 (7,7)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)

Endpunkt	Datenschnitt 30. Juni 2019		Datenschnitt 13. März 2020	
	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 ^c
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
bedingte Komplikationen				
Untersuchungen	12 (92,3)	28 (96,6)	k. A.	31 (96,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (84,6)	23 (79,3)	k. A.	26 (81,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (61,5)	16 (55,2)	k. A.	17 (53,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (53,8)	17 (58,6)	k. A.	17 (53,1)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (38,5)	12 (41,4)	k. A.	12 (37,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (30,8)	5 (17,2)	k. A.	7 (21,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (46,2)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (46,2)	14 (48,3)	k. A.	15 (46,9)
Gefäßerkrankungen	7 (53,8)	15 (51,7)	k. A.	16 (50,0)

UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 %				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (30,8)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)
Herzerkrankungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	3 (9,4)
Untersuchungen	3 (23,1)	14 (48,3)	k. A.	16 (50,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (46,2)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Gefäßkrankungen	5 (38,5)	6 (20,7)	k. A.	7 (21,9)
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach SOC				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Herzerkrankungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Gefäßkrankungen	2 (15,4)	4 (13,8)	k. A.	5 (15,6)
UE von besonderem Interesse				
	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3
Überempfindlichkeit	14 (48,3)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Kapillarlecksyndrom	4 (13,8)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)

Sehschärfe	1 (3,4)	0	k. A.	0
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	23 (79,3)	14 (48,3)	k. A.	17 (53,1)
Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.
<p>^a Daten aus dem Dossier Tagraxofusp Modul 4A vom 15. Juni 2021. ^b Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 06. Oktober 2021. ^c 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 µg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.</p> <p><u>Verwendete Abkürzungen:</u> CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SUE = Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); UE = Unerwünschte/s Ereignis/se.</p>				

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

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)

ca. 30 - 90 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elzonris (Wirkstoff: Tagraxofusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elzonris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tagraxofusp darf nur von Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer ein Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie ein Patientenpass zur Verfügung gestellt werden. Das Informationsmaterial enthält insbesondere Hinweise zu Anzeichen und Symptomen von

bestimmten, mit dem Kapillarlecksyndrom (CLS) in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen.

Tagraxofusp soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tagraxofusp	2 478 338,48 € - 2 546 838,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten ²	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2021)

Sonstige GKV-Leistungen³:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tagraxofusp	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	82	6 642 €

² Umfassen den stationären Aufenthalt sowie ggf. ambulant zusätzlich anfallende Kosten für die Prämedikation.

³ Bei ambulanter Anwendung

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken