

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tagraxofusp

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme Dr. Wirths.....	82
5.3	Stellungnahme des vfa	87

5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie.....	94
5.5	Stellungnahme der DGHO	110
D.	Anlagen	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tagraxofusp ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tagraxofusp zur Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tagraxofusp nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tagraxofusp (Elzonris) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tagraxofusp wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Bei der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie (Dosisescalation und -expansion) zur Behandlung von Erwachsenen mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) in der Erstlinie oder rezidivierend/refraktär sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie mit Tagraxofusp.

Die Studie ist in vier Abschnitte gegliedert: Dosisescalation (Stufe 1), Erweiterungsstufe (Stufe 2), pivotale Studie (Stufe 3) und offene Verlängerung (Stufe 4). In Stufe 1 (Dosisescalation) wurde die maximal verträgliche Dosis oder die maximal getestete Dosis ohne Auftreten multipler dosislimitierender Toxizitäten bestimmt. In Stufe 2 (Erweiterungsstufe) wurde die Wirksamkeit sowie die Sicherheit der mit der in Stufe 1 bestimmten maximal verträglichen Dosis oder maximal getesteten Dosis untersucht. Stufe 3 umfasst die pivotale Kohorte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit. In Stufe 4 (offene Verlängerung) erfolgten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen. In die Stufen 1, 2 und 4 waren unter anderem auch Patientinnen und Patienten mit indikationsfremden Diagnosen wie rezidivierend/refraktärer blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie und akuter myeloischer Leukämie eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit bekannter aktiver oder vermuteter ZNS-Leukämie wurden nicht in die Studie einbezogen. Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den Stufen 1-3 erfolgte zulassungskonform mit einer flüssigen Darreichungsform und einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag Tagraxofusp. In Stufe 4 wurden die Patientinnen und Patienten mit einer nicht zulassungskonformen lyophilisierten Darreichungsform behandelt.

Insgesamt wurden 29 Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie in Erstlinie, welche mit der zulassungskonformen flüssigen Darreichungsform und einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen: drei Patientinnen und Patienten in Stufe 1, 13 Patientinnen und Patienten in Stufe 2 und 13 Patientinnen und Patienten in Stufe 3.

Vor Erstellung des SAP wurden 3 Interimsanalysen (Datenschnitte: 16. Juli 2015, 30. Oktober 2015, 29. August 2016) durchgeführt. Nachfolgend wurden 5 Datenschnitte durchgeführt, davon waren zwei laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die FDA (25.09.2017 und 13.03.2020) und drei für die EMA (31.01.2018, 03.10.2018 und 30.06.2019).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war für Stufe 3 (pivotale Kohorte) die Komplettremission CR/CRc), definiert sowohl als komplettes Ansprechen (CR) als auch als komplettes Ansprechen mit minimaler residualer Hautanomalie (CRc). Für die Stufen 1 und 2 waren u.a. sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte die Komplettremission (CR/CRc) und die Dauer der

Komplettremissionsrate und für Stufe 3 unter anderem die Rate der Stammzelltransplantationen (SZT). Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rate SZT und die Sicherheitsendpunkte wurden gepoolte Endpunktanalysen aller Stufen geplant.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie STML-401-0114 operationalisiert als Zeit von der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Morbidität

Zur Erhebung der Hautveränderungen mittels mSWAT

Mit dem Krankheitsbild der BPDCN gehen äußerlich gut sichtbare, häufig schmerzende und / oder juckende Hautveränderungen einher, die eine Belastung für die betroffene Patientin/ den betroffenen Patienten darstellen. In Abhängigkeit von der Definition und Operationalisierung entsprechender Endpunkte, können Veränderungen der Haut grundsätzlich patientenrelevante Ergebnisse darstellen.

Sowohl bei der Beurteilung der Komplettremission als auch des Progressionsfreien Überlebens fließt die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut ein. Diese erfolgte im Rahmen der Studie STML-401-0114 mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte im Rahmen der Studie, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.

Zur Bewertung der Validität und Reliabilität in der vorliegenden Bewertungssituation fehlen jedoch Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) sowie zur Interrater-Reliabilität, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offen bleiben. Zudem wurde eine Quantifizierung der Hautveränderungen mittels des mSWAT zu jeder Hautmessung erst im Verlauf der Studie spezifiziert, weshalb unklar ist, inwiefern das Messvorgehen zwischen allen Stufen bzw. im gesamten Studienverlauf miteinander vergleichbar ist.

Es besteht somit zum einen Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden und zum anderen, ob diesbezüglich in der vorliegenden Studie stringent objektive Messungen vorgelegen haben.

Insgesamt liegen im Dossier keine adäquaten aggregierten Ergebnisse zum mSWAT vor, weshalb keine Ergebnisse zum mSWAT abgebildet werden können.

Progressionsfreies Überleben

Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie STML-401-0114 erhoben und definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Tagraxofusp bis zum Eintreten einer Progression und/oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, schloss das progressionsfreie Überleben die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation ein.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Daher wird die Erhebung der Krankheitsprogression dieser Bereiche als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Angesichts der vorliegenden Operationalisierung bestehen jedoch Zweifel, wie oben dargelegt, ob die Erhebung von Hautveränderungen anhand des Messinstrumentes mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um relevante Hautveränderungen abzubilden.

Aus den genannten Gründen wird der Endpunkt PFS zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Komplettremission (CR/CRc)

Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Stufe 3 in der Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residueller Hautanomalie (CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.

Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant.

Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der Kriterien von Cheson². Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine

² Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.

Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.

Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.

Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.

Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Rate der Stammzelltransplantation

In der Studie STML-401-0114 wurde die Rate der Stammzelltransplantation (SZT) definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet waren und diese erhielten.

Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch ist die Erhebung des Endpunktes in der vorliegenden Studie mit Unsicherheiten behaftet. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich. Daher erscheint unklar, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden. Es wurde zudem im Rahmen der Studie nicht erfasst, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine Transplantation erhielt. Der Endpunkt Rate der Stammzelltransplantation wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbetrachtung der Daten zur Morbidität lassen sich abschließend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion auftraten, unabhängig von deren Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist bei 22 (75,9 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 der Studie STML-401-0114 und bei 9 (69,2 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 3 aufgetreten. Zu den häufigsten UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 zählten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei 12 (41,4 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 und bei 4 (30,8 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 3 ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten.

Als häufigste SUE sind zu nennen „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Herzkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, sowie „Gefäßerkrankungen“.

Abbruch wegen UEs

Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (3,4 %) in Stufe 1-3 und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (7,7 %) in Stufe 3 trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem klinischen Interesse traten bei nahezu 80 % der Studienteilnehmenden im SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind zu nennen: „Überempfindlichkeit“, „Kapillarlecksyndrom“, „Sehschärfe“ sowie „Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elzonris mit dem Wirkstoff Tagraxofusp.

Tagraxofusp wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Insgesamt wird für Tagraxofusp ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Angaben sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet insbesondere aufgrund von Unsicherheiten bei den zur Berechnung herangezogenen Inzidenzraten. Zudem wurde keine notwendige Eingrenzung auf Erwachsene vorgenommen.

2.3 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 durch 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 einen 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Tagraxofusp im ersten Behandlungszyklus stationär erfolgen. In nachfolgenden Behandlungszyklen kann Tagraxofusp im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.

Für die Kostenberechnung werden die Fallszenarien a) rein stationäre Anwendung und b) stationäre Anwendung nur im ersten Zyklus und nachfolgend ambulante Behandlung betrachtet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tagraxofusp	an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus ⁴	17,4	5	87

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tagraxofusp	12 µg/kg = 924 µg	924 µg	1 x 1 mg	87	87 x 1 mg

Kosten:

Im stationären Bereich:

Tagraxofusp erfüllt gemäß Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 die Kriterien der NUB-Vereinbarung. Für diese Leistungen ist gemäß § 1 Abs. 1 der NUB-Vereinbarung für das Jahr 2021 die Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgelts gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG zulässig. Als Näherung wird für die Kostenberechnung der stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Die tatsächlich anfallenden Kosten können krankenhausesindividuell variieren.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁴ Die erste Behandlung mit Tagraxofusp soll laut Fachinformation stationär erfolgen. Bei nachfolgenden Behandlungszyklen kann die Anwendung im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum erfolgen, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tagraxofusp 1 mg	1 IFK	24 600,00	4 674,00 €	29 274,00 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat				

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Im ambulanten Bereich:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tagraxofusp 1 mg	1 IFK	30 162,41 €	1,77 €	1 722,00 €	28 438,64 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Prämedikation

Die Patienten müssen laut Fachinformation etwa 60 Minuten vor Infusionsbeginn eine Vorbehandlung mit einem H1-Histamin-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin-Hydrochlorid), einem H2-Histamin-Antagonisten (z. B. Ranitidin), einem Corticosteroid (z. B. 50 mg intravenöses Methylprednisolon oder ein gleichwertiges Arzneimittel) und Paracetamol erhalten. Im Rahmen der stationären Behandlung sind die Kosten für die Prämedikation in der Fallpauschale enthalten. Die im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallenden zusätzlichen Kosten für die Prämedikation können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben bezüglich der Prämedikation nicht genau beziffert werden.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tagraxofusp beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. November 2021 17. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 19.01.2022 B5

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)
Herzkrankungen	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 bedingte Komplikationen	1 (7,7)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)
Untersuchungen	12 (92,3)	28 (96,6)	k. A.	31 (96,9)

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>
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 Knochenerkrankungen	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Gefäßerkrankungen	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)
Gefäßerkrankungen	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-Taxe: 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 €

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

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

³ Bei ambulanter Anwendung

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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)

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



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. Januar 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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

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)
--------------------------------	----	-------------------------------	----	-------------------------------

Morbidität

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 3		Tagraxofusp Stufe 1 – 3	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

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	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Rate der Stammzelltransplantation (ergänzend dargestellt)				
Datenschritt: 31. Januar 2018	29	[26,4; 64,3] 13 (44,8)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Es liegen keine Daten vor.				
Nebenwirkungen				
Endpunkt	Datenschritt 30. Juni 2019		Datenschritt 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
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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)
Herzkrankungen	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 bedingte Komplikationen	1 (7,7)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)
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 Knochenkrankungen	8 (61,5)	16 (55,2)	k. A.	17 (53,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich 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)



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 ^a
	<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>
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)
Herzkrankungen	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)
Gefäßerkrankungen	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)
Herzkrankungen	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)
Gefäßerkrankungen	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.

a Daten aus dem Dossier Tagraxofusp Modul 4A vom 15. Juni 2021.

b Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 6. Oktober 2021.

c 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Verwendete Abkürzungen:

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 = Schwere/wichtige/s Unerwünschte/s Ereignis/se; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); UE = Unerwünschte/s Ereignis/se.



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

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)
ca. 30 bis 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-Steuer: 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 €

II.

Der Beschluss tritt am 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

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

³ Bei ambulanter Anwendung

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tagraxofusp zur Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tagraxofusp eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, Erstlinie)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tagraxofusp
- **Handelsname:** Elzonris
- **Therapeutisches Gebiet:** Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Stemline Therapeutics B.V.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-15-D-667)

Modul 1

(pdf 490,29 kB)

Modul 2

(pdf 928,05 kB)

Modul 3

(pdf 1,28 MB)

Modul 4

(pdf 4,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,70 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 380,78 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 25.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tagraxofusp - 2021-06-15-D-667*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. Oktober 2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tagraxofusp

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	06.10.2021
Wirths, Hr. Dr., Universitätsklinikum Tübingen	05.10.2021
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2021
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) Prof. Assaf	06.10.2021
DGHO Prof. Wörmann	07.10.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH						
Herr Dr. Lechner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Häger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Herrmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Balser	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Simultanübersetzung:						
Herr Sadrinna	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Tantsch	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wirths, Hr. Dr., Universitätsklinikum Tübingen						
Herr Dr. Wirths	ja	ja	ja	nein	nein	nein
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Prof. Assaf						
Herr Prof. Dr. Assaf	nein	ja	ja	nein	nein	nein
DGHO, Prof. Wörmann						
Herr PD Dr. Herling	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Datum	06. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Tagraxofusp/Elzonris®
Stellungnahme von	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH Grafenastr. 3 6300 Zug, Schweiz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach dem 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) wurde am 15.09.2021 die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Tagraxofusp (Elzonris®) veröffentlicht.</p> <p>Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine sehr seltene aggressive, letal verlaufende Form von Blutkrebs mit rascher systemischer Ausbreitung, schnell progredient, mit einer komplizierten Diagnose, bei der es keinen Konsens über eine Standardbehandlung gibt. Die World Health Organization (WHO) betrachtet es seit 2016 als eigene Entität. Für Patienten mit BPDCN war vor der Markteinführung von Tagraxofusp in Europa keine spezifische Therapie zugelassen und es wurde empirisch auf Therapieansätze aus anderen Indikationen zurückgegriffen. Remissionen sind in der Regel von kurzer Dauer, das mediane Gesamtüberleben wird in der Literatur mit 12 bis 14 Monaten beschrieben. Die erzielten Transplantationsraten sind gering [1].</p> <p>Tagraxofusp ist die erste zielgerichtete Cluster of differentiation (CD)123-spezifische Behandlungsmöglichkeit und stellt somit derzeit die einzige zugelassene Erstlinien-Therapie für erwachsene Patienten mit BPDCN dar. Tagraxofusp wurde auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie STML-401-0114 in dieser spezifischen Indikation BPDCN zugelassen. Diese Studie war die erste prospektive klinische Studie zur Behandlung der BPDCN.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden nur BPDCN-Patientinnen und -Patienten (in Erstlinie) der Studie STML-401-0114 herangezogen, die Tagraxofusp in der Fachinformations (FI)-konformen Dosierung von 12 µg/kg Körpergewicht/Tag in flüssiger Formulierung erhalten haben (Stufe 1 – 3). Die Ergebnisse der Studie zeigten in dieser FI-konformen Kohorte, dass 72,4 % dieser Patienten eine Komplettremission (Komplettremission [CR] + klinische Komplettremission [CRc]) erzielten und 44,8 % in eine kurative Stammzelltransplantation (SCT) überführt werden konnten. Im Median betrug das Gesamtüberleben (overall survival, OS) 25,8 Monate (Tabelle 1). Somit stellt Tagraxofusp einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der BPDCN dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten patientenrelevanten Ergebnisse von Erstlinien-therapierten BPDCN-Patienten in der Studie STML-401-0114

Endpunkt	Stufe 3 (pivotale Kohorte) N=13	Stufe 1 – 3 (FI-konforme Kohorte) N=29
CR/CRC (%)	53,8	72,4
Überbrückung zur SCT (% einschließlich allogene und autologe SCT)	46,2	44,8
OS (Median in Monaten)	18,8	25,8
CR: Komplettremission, CRC: klinische Komplettremission, FI: Fachinformation, OS: Gesamtüberleben (overall survival), SCT: Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)		
Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020 [2] und Studienreport zum Datenschnitt März 2020 [3]		

Stemline Therapeutics nimmt mit der vorliegenden Stellungnahme zu folgenden in der Nutzenbewertung angesprochenen Punkten Stellung:

1. Notwendigkeit von Protokollamendments aufgrund regulatorischer Anforderungen und konsistente Erhebung der Endpunkte über den gesamten Verlauf der Studie
2. Klinische Relevanz des kombinierten Endpunktes CR + CRC
3. Reduktion der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut durch Tagraxofusp gemessen anhand des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT)
4. Anerkennung der Operationalisierung der Rate der SCT
5. Keine neuen Sicherheitssignale nach Marktzulassung von Tagraxofusp
6. Jahrestherapiekosten spiegeln die Versorgungsrealität wider

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 S. 24 S. 25 S. 51 S. 63	<p>Zu 1. Notwendigkeit von Protokollamendments aufgrund regulatorischer Anforderungen und konsistente Erhebung der Endpunkte über den gesamten Verlauf der Studie</p> <p>Anmerkung: Der G-BA bewertet die Protokollamendments an manchen Stellen als relevant und merkt an, dass eine über den gesamten Studienverlauf für alle Patientinnen und Patienten stringente, standardisierte Erhebung aus den heterogenen Erhebungszeitpunkten einiger Endpunkte nicht hervorgeht. Der G-BA schreibt: „<i>Es wurden 11 Änderungen des Originalprotokolls vom 26. September 2013 vorgenommen. Das Originalprotokoll und die ersten 3 Amendments lagen zur Nutzenbewertung nicht vor. Vorgelegt wurden die Protokollamendments 4 (06. Juni 2014) bis 11 (12. Juni 2018), wobei der erste Patienteneinschluss unter Protokollamendment 5 (28. Juli 2014; erste Behandlung in Stufe 1: 6. Oktober 2014) erfolgte. Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele Personen unter welchem jeweiligen Protokollamendment eingeschlossen und behandelt wurden. Es fehlen zudem eindeutige Angaben zum ersten und letzten Patienteneinschluss der jeweiligen Stufen, sodass nicht durchgehend ersichtlich ist, inwiefern einzelne Stufen von Protokolländerungen betroffen waren. [...] Der Endpunkt Stammzelltransplantation (SZT) wurde mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1 – 3, definiert.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Stemline verdeutlicht im Folgenden, dass für alle 29 Patientinnen und Patienten eine prospektive Erhebung zu vorab definierten Zeitpunkten geplant war und stattfand [4].</p> <p><i>Hintergrund des Studiendesigns:</i></p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zur Komplettremission und zur Rate der Stammzelltransplantation verwiesen.</p>

Die Studie war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt. Jede Stufe hatte individuelle Zielsetzungen. Stufe 1 war der Dosisfindungsteil für Tagraxofusp (untersuchte Dosierungen: 7 oder 12 µg/kg Körpergewicht/Tag). Stufe 2 diente als Expansionsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit der gewählten Dosis von 12 µg/kg Körpergewicht/Tag. Stufe 3 umfasste die pivotale Phase für die Zulassung und diente der Bestätigung der Wirksamkeit. Stufe 4 wurde ergänzt, um den Patientinnen und Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen. Während Stufe 3 auf bisher unbehandelte Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie abzielte, wurden in den Stufen 1, 2 und 4 auch Patientinnen und Patienten mit refraktär/rezidivierender (R/R) BPDCN eingeschlossen. Stufe 4 beinhaltet außerdem die Zubereitung und Anwendung von Tagraxofusp basierend auf einer lyophilisierten Form. Diese entspricht – in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung des G-BA – nicht der zugelassenen flüssigen Form.

Innerhalb der Studie wurden Ergänzungen hinsichtlich der Fragestellung in der Dosisfindungsphase sowie zu den Untersuchungen der pivotalen Kohorte und der ergänzenden Stufe 4 vorgenommen. Vor Beginn der Rekrutierung wurden Überarbeitungen im Studienprotokoll vorgenommen (Protokollamendment 1 – 5). Diese Überarbeitungen beeinflussten die Studiendurchführungen nicht, da wie nachfolgend beschrieben kein(e) Patient/-in vor Protokollamendment 5 eingeschlossen und behandelt wurde. Patientinnen und Patienten, die mit der zugelassenen flüssigen Darreichungsform von Tagraxofusp behandelt wurden, wurden nur unter Protokollamendment 6 – 8 eingeschlossen (siehe Tabelle 2).

Alle Protokollamendments waren geplant und durch Zulassungsbehörden vor und im Laufe der Studie gefordert bzw. von medizinischen Experten empfohlen. Das Datum eines Protokollamendments lässt nicht eindeutig darauf schließen, unter welchem Protokoll ein Patient bzw. eine Patientin eingeschlossen wurde. Ein Patient bzw. eine Patientin konnte demnach nur eingeschlossen oder behandelt werden, wenn das Protokollamendment von der Ethikkommission an dem jeweiligen Studienstandort genehmigt wurde. Es wurden daher einige Patientinnen und Patienten unter einem früheren Protokollamendment (bezogen auf das Datum der ersten erhaltenen Dosis von Tagraxofusp) eingeschlossen (Tabelle 2 und Tabelle 3).

Es ist wichtig festzuhalten, dass Patientinnen und Patienten der Stufe 3 alle unter Protokollamendment 8 eingeschlossen wurden. Wie nachfolgend geschildert, enthält Protokollamendment 8 wichtige Ergänzungen im Hinblick auf die Studienendpunkte CRc sowie

den Endpunkt SCT-Rate. Letzterer wurde basierend den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) eingeführt. Alle Daten innerhalb der Studie wurden prospektiv erhoben.

Tabelle 2: Einschluss der Patientinnen und Patienten gemäß Protokollversionen

Stufe	Patient/ Patientin Nummer	Einschluss unter Protokollamendment	Datum der Einverständniserklärung	Datum der 1. Dosis
Stufe 1	1	Protokollamendment 6	13. Februar 2015	09. März 2015
	2	Protokollamendment 6	24. April 2015	04. Mai 2015
	3	Protokollamendment 6	10. Juni 2015	15. Juni 2015
Stufe 2	4	Protokollamendment 6	03. Juli 2015	16. Juli 2015
	5	Protokollamendment 6	03. Juli 2015	20. Juli 2015
	6	Protokollamendment 7	05. Oktober 2015	15. Oktober 2015
	7	Protokollamendment 6	08. Oktober 2015	12. Oktober 2015
	8	Protokollamendment 6	21. Oktober 2015	27. Oktober 2015
	9	Protokollamendment 7	21. Januar 2016	02. Februar 2016
	10	Protokollamendment 7	27. Januar 2016	04. Februar 2016
	11	Protokollamendment 7	19. Februar 2016	08. März 2016
	12	Protokollamendment 7	23. März 2016	28. März 2016
	13	Protokollamendment 7	28. Juni 2016	07. Juli 2016
	14	Protokollamendment 8	10. August 2016	22. August 2016
	15	Protokollamendment 8	17. August 2016	29. August 2016
	16	Protokollamendment 8	18. August 2016	25. August 2016
Stufe 3	17	Protokollamendment 8	19. Oktober 2016	26. Oktober 2016
	18	Protokollamendment 8	03. November 2016	16. November 2016
	19	Protokollamendment 8	30. November 2016	09. Dezember 2016
	20	Protokollamendment 8	05. Dezember 2016	16. Dezember 2016

21	Protokollamendment 8	21. Dezember 2016	12. Januar 2017
22	Protokollamendment 8	22. Dezember 2016	16. Januar 2017
23	Protokollamendment 8	03. Januar 2017	12. Januar 2017
24	Protokollamendment 8	06. Januar 2017	10. Januar 2017
25	Protokollamendment 8	09. Januar 2017	23. Januar 2017
26	Protokollamendment 8	12. Januar 2017	19. Januar 2017
27	Protokollamendment 8	27. Januar 2017	09. Februar 2017
28	Protokollamendment 8	07. Februar 2017	13. Februar 2017
29	Protokollamendment 8	08. Februar 2017	18. Februar 2017

Tabelle 3: Einschluss der Patientinnen und Patienten in jeder Stufe der Studie (N = 29)

Erster und letzter Patient/Patientin	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
Einverständniserklärung 1. Patient/Patientin	13. Februar 2015	03. Juli 2015	19. Oktober 2016
1. Dosis 1. Patient/Patientin	09. März 2015	16. Juli 2015	26. Oktober 2016
Einverständniserklärung letzter Patient/Patientin	10. Juni 2015	18. August 2016	08. Februar 2017
1. Dosis letzter Patient/Patientin	15. Juni 2015	29. August 2016	18. Februar 2018

Übersicht der wichtigsten Protokollamendments:

Ab Protokollamendment 5 (vor Protokollamendment 5 wurde kein Patient bzw. Patientin behandelt) enthielten alle Versionen des Studienprotokolls definierte Ansprechkriterien für BPDCN-Patientinnen und -Patienten. Jedes der Ansprechkriterien für die verschiedenen Manifestationen war somit ab Protokollamendment 5 präspezifiziert (Knochenmark, Blut, Organe, Haut). Die Ansprechkriterien wurden in den Anhängen 16.2 und 16.3 zum Studienprotokoll (*Appendix B. Tumor Response Criteria for Patients with BPDCN* und *Appendix C. Modified Severity Weighted Assessment Tool*) definiert.

Protokollamendment 5 (28. Juli 2014), Protokollamendment 6 (01. Dezember 2014) und Protokollamendment 7 (11. August 2015):

Im Dezember 2014 fand ein Meeting mit der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA statt. Thema war die Erörterung einer möglichen Zulassungsstudie zu Tagraxofusp bei Patientinnen und Patienten mit R/R BPDCN.

Protokollamendment 7 schloss zunächst BPDCN-Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie in Stufe 2 aus. Auf Anraten medizinischer Experten und basierend auf den beobachteten positiven Effekten in Stufe 1 konnten ab Protokollamendment 8 Erstlinien-therapierte Patientinnen und Patienten jedoch wieder in die Studie eingeschlossen werden.

Die Bewertung durch ein unabhängiges Komitee (independent review committee, IRC) wurde ebenfalls implementiert [5]. Die FDA forderte die Beurteilung des Tumoransprechens basierend auf dem IRC, damit im Falle einer Zulassung unabhängig bestätigte Ergebnisse für die Wirksamkeit von Tagraxofusp vorliegen.

Stufen der Studie in Protokollamendment 5, 6 und 7:

Stufe 1: Dosisescalation

Stufe 2: Erweiterung (Protokollamendment 6 und 7 wurden zur erweiterten Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung modifiziert.)

Ziele:

- Primär: maximal verträgliche Dosis (MTD), maximal getestete Dosis (MTeD), Sicherheit
- Sekundär: Antitumoraktivität, Pharmakokinetik, Immunogenität
- Explorativ: Klinische Wirksamkeit

Wirksamkeitsendpunkte:

- Objektive Ansprechrate (ORR), CR, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (PFS), OS
- Für die Patientinnen und Patienten mit BPDCN umfasst die Beurteilung des Ansprechens und des Fortschreitens der Krankheit die Bewertung aller Organe mit Krankheitsbeteiligung zu Studienbeginn. Zu diesen zählten die Haut, die Lymphknoten, die Milz, die Leber, das periphere Blut und das Knochenmark (Protokollamendment 6 und 7:

	<p>Ansprechkriterien wurden für Erstlinien- und R/R-Patientinnen und -Patienten getrennt bewertet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der Ansprechkriterien in Anhang 16.2 des Studienprotokolls: CR, Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung (CRi), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD), Progression (progressive disease, PD) <p>Protokollamendment 8 (08. Februar 2016):</p> <p>Stufe 1 wurde abgeschlossen und die Dosis von 12 µg/kg Körpergewicht/Tag als geeignet erachtet. Das Studienprotokoll wird als Erweiterung an die empfohlene Phase-II-Studien-Dosis angepasst und konzentriert sich nun auf die Wirksamkeit bei BPDCN.</p> <p>Wichtige Protokolländerungen mit Protokollamendment 8:</p> <p>CRc wird als Definition hinzugefügt: Dies basierte auf der Expertise der medizinischen Experten für diese Erkrankung.</p> <p>Die SCT-Rate wird in die Wirksamkeitsbewertungen aufgenommen: Ein wissenschaftliches Gutachten vom Dezember 2016 stellte die SCT-Rate als wichtigen Endpunkt dar [6].</p> <p>Stufen der Studie in Protokollamendment 8:</p> <p>Stufe 1: Dosisescalation Stufe 2: Erweiterung: Sicherheitserweiterung und Wirksamkeitsbewertung</p> <p>Ziele:</p> <p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufe 1 (abgeschlossen): MTD, MTeD, Sicherheit • Stufe 2 (laufend): <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit bei BPDCN erhoben mittels ORR • Sicherheit <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (CR, CRi, CRc) • Dauer des Ansprechens, PFS, OS bei BPDCN 	
--	--	--

- Vorläufige Wirksamkeit bei akuter myeloischer Leukämie (AML) (ORR, Dauer des Ansprechens, PFS, OS)
- Pharmakokinetik (PK)

Wirksamkeitsendpunkte:

- ORR, CR (einschließlich CRi, CRc), Dauer des Ansprechens, PFS, OS
- SCT-Rate
- Für die Patientinnen und Patienten mit BPDCN umfasst die Beurteilung des Ansprechens und des Fortschreitens der Krankheit die Bewertung aller Organe mit Krankheitsbeteiligung zu Studienbeginn. Zu diesen zählten die Haut, die Lymphknoten, die Milz, die Leber, das periphere Blut und das Knochenmark. Ansprechkriterien wurden für Erstlinien- und R/R-Patientinnen und Patienten getrennt bewertet.
- Ansprechkriterien in Anhang 16.2 definiert für: CR, CRi, CRc, PR, SD, PD

Protokollamendment 9 (08. Februar 2017):

Im August 2016 erfolgte die Erteilung der „Breakthrough designation“ durch die FDA. Zur weiteren Studienplanung fand am **20. Dezember 2016** ein FDA-Meeting mit folgendem Inhalt statt:

Basierend auf Gesprächen mit der FDA wurde der primäre Endpunkt von ORR auf CR geändert.

- Der primäre Endpunkt ist nun die CR und nicht mehr die ORR. Die primäre Beurteilung erfolgt durch den Prüfarzt, die sekundäre durch das IRC.
- Hinzufügen der Stufe 4, um nach Abschluss von Stufe 3 weiterhin Daten bzgl. RR- und Erstlinien-Patientinnen und -Patienten zu generieren.

Wichtige Protokolländerungen mit Protokollamendment 9:

Stufe 3 und 4 wurden basierend auf weiteren Diskussionen mit der FDA hinzugefügt. Im Dezember 2016 wurde durch die FDA eine konfirmatorische Analyse gefordert. Die Ergebnisse von 16 Erstlinien-Patientinnen und -Patienten der Stufe 1 – 3 mit einer Dosierung von 12 µg/kg Körpergewicht/Tag wurden zur Bewertung durch die FDA herangezogen. Ebenfalls waren

5 Patientinnen und Patienten Teil der konfirmatorischen Analyse, die erst nach dem zugrundeliegenden Datenschnitt eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der Erstellung und Einreichung des Protokollamendments 9 waren zudem alle 13 Patientinnen und Patienten der Stufe 3 basierend auf Protokollamendment 8 in die Studie eingeschlossen worden (**Tabelle 2**).

Stufen der Studie in Protokollamendment 9:

Stufe 1: Dosisescalation

Stufe 2: Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung

Ziele:

Primär:

- Stufe 1 (abgeschlossen): MTD, MTeD, Sicherheit
- Stufe 2 (abgeschlossen):
 - Wirksamkeit bei BPDCN erhoben mittels ORR
 - Sicherheit
- Stufe 3 (pivotal) mit Hypothesentest
 - Wirksamkeit bei Erstlinien-BPDCN-Patientinnen und -Patienten erhoben mittels CR (CR, CRi, CRc)
 - Sicherheit bei Erstlinien-BPDCN-Patientinnen und -Patienten
- Stufe 4
 - Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit bei Erstlinien- und RR-Patientinnen und -Patienten erhoben mittels CR
 - Sicherheit bei Erstlinien- und RR-Patientinnen und -Patienten
 - Wirksamkeit und Sicherheit der lyophilisierten Form von Tagraxofusp

Sekundär:

- CR (CR, CRi, CRc) in den Stufen 1 und 2 und ORR in Stufe 3
- Dauer des Ansprechens, PFS, OS bei BPDCN
- Vorläufige Wirksamkeit bei AML (ORR, Dauer des Ansprechens, PFS, OS)
- PK

Wirksamkeitsendpunkte:

- Primäranalyse: CR-Rate durch Prüfarzt in Stufe 3; Dauer der Komplettremission als wichtiger sekundärer Endpunkt.
- Sekundäranalysen: Komplettremissionsrate des Knochenmarks und Dauer der Komplettremission für Stufe 3
- CR-Rate und Dauer der CR für Stufe 1 und 2 sowie für gepoolte Daten
- ORR und Dauer der OR für Stufe 1 und 2 sowie für gepoolte Daten
- SCT-Rate
- PFS und OS
- Für die Patientinnen und Patienten mit BPDCN umfasst die Beurteilung des Ansprechens und des Fortschreitens der Krankheit die Bewertung aller Organe mit Krankheitsbeteiligung zu Studienbeginn. Zu diesen zählten die Haut, die Lymphknoten, die Milz, die Leber, das periphere Blut und das Knochenmark. Ansprechkriterien wurden für Erstlinien- und R/R-Patientinnen und Patienten getrennt bewertet.
- Ansprechkriterien in Anhang 16.2 definiert für: CR, CRi, CRc, PR, SD, PD

Angaben zu weiteren FDA-Meetings

Die folgenden FDA-Meetings fanden nach Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) und vor Protokollamendment 10 (27. März 2018) statt. Die Protokollamendments wurden in einen aktualisierten statistischen Analyseplan (SAP) aufgenommen.

FDA-Meeting 27. September 2017: Die FDA diskutierte die Definition von CR, insbesondere forderte sie eine Bestätigung, dass das Ansprechen gemessen anhand von CRi und CRc von klinischer Bedeutung ist. Zudem forderte die FDA mindestens 6 Monate Follow-up (FUP).

FDA-Meeting 14. November 2017: Basierend auf den vom Sponsor bereitgestellten Analysen stimmte die FDA der Einbeziehung von CRc zu – basierend auf der Bewertung der Ansprechdauer für Patientinnen und Patienten mit CRc vs. CR (siehe Tabelle 4). Die CRi sollte nicht in den primären Endpunkt einbezogen werden.

Weitere relevanten Informationen

Der Stellungnahme beigefügt ist eine Übersicht der stringenten Erhebungszeitpunkte über die bewertungsrelevanten Studienstufe 3 und 1 – 3 (1. Tabellenblatt: Aufstellung pro Patient/Patientin) [4]. Alle zu Studienbeginn betroffenen Organe wurden bei allen 29 Patientinnen und Patienten regelmäßig beurteilt.

Alle Protokollamendments waren geplant und durch Zulassungsbehörden im Laufe der Studie gefordert bzw. durch medizinische Experten empfohlen.

Eine Übersicht zu der konsistenten Operationalisierung der Endpunkte wird nachfolgend gegeben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Detaillierte Übersicht zur standardisierten Erhebung der Endpunkte über den Studienverlauf hinweg

Seite/Endpunkt in der Nutzenbewertung des G-BA	Einordnung und Antwort durch Stemline
<p>S. 24 OS: „Eindeutige Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden.“</p> <p>S. 51 OS: „Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor“.</p>	<p>Für die 29 Patientinnen und Patienten liegen folgende Angaben vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei 18 Patientinnen und Patienten wurde ein Sterbedatum festgehalten. • 11 Patienten wurden mit einer Mindestbeobachtungszeit von 842 Tagen (2,3 Jahre) zensiert. <p>Die Zensierung fand zur letzten verfügbaren Bewertung statt [4].</p>
<p>S. 24 SCT: „Die Rate der SZT ist definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet waren und diese erhielten. Patientinnen und Patienten konnten gemäß Protokollamendment ≥ 9 (d. h. nach Beginn der Stufen 1 – 3) eine SZT nachfolgend zu CR oder PR erhalten. Gemäß SAP V2.0 konnte eine SZT nachfolgend dem Erreichen von Kriterien, die durch das jeweilige Prüfpersonal definiert wurden und welche gemäß Prüfpersonaleinschätzung eine SZT ermöglichen, erfolgen.“</p>	<p>Es gab 5 Patientinnen und Patienten unter den 29 Patientinnen und Patienten, die eine PR erreichten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient/Patientin mit einer PR erhielt eine SCT. Das Ansprechen erfolgte rasch innerhalb von 17 Tagen und Tagraxofusp wurde insgesamt für 54 Tage verabreicht, bevor im Anschluss die Transplantation erfolgte. Bei der letzten verfügbaren Bewertung im Dezember 2019 betrug die Dauer des Ansprechens mehr als 1 329 Tage (3,6 Jahre) und das OS lag bei mehr als 1 345 Tagen (3,7 Jahre).

		<ul style="list-style-type: none"> • 4 Patientinnen und Patienten hatten eine kurze Ansprechdauer: 2 Patientinnen und Patienten zeigten einen Progress während der Behandlung und 2 Patientinnen und Patienten zeigten einen Progress innerhalb von 2–3 Wochen nach Ende der Behandlung. <p>21 Patientinnen und Patienten zeigten eine CR/CRc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Patientinnen und Patienten erhielten eine SCT. • 9 Patientinnen und Patienten erhielten keine SCT (Entscheidung des Prüfarztes; die Gründe, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine Transplantation erhielt, wurden im Rahmen der Studie nicht erfasst). Die Entscheidung wird beeinflusst durch das Alter des Patienten bzw. der Patientin, bestehende Komorbiditäten, die Verfügbarkeit eines Spenders und die patientenindividuelle Entscheidung). 	
	<p>S. 25 SCT: „Es konnten weder vor noch nach Protokollamendment 9 eindeutige Erhebungszeitpunkte für die SZT identifiziert werden.“</p>	<p>Alle Patientinnen und Patienten wurden bzgl. einer anschließenden Therapie, einschließlich SCT (entweder direkte SCT nach Tagraxofusp oder SCT nach alternativer Therapie), nachbeobachtet. Die Zeitpunkte für die Bewertungen wurden prä-spezifiziert.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertungen weiterhin alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis 6 Monate nach den Erhebungszeitpunkten Zyklus 1 Tag 1 (cycle 1 day 1, C1D1) gefolgt von alle 90 Tage oder bis nach Einschätzung des Prüfarztes Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Progression vorlagen. <p>Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen:</p>	

		<ul style="list-style-type: none"> • Nachverfolgung des Überlebens alle 6 Monate 	
	<p>S. 25 SCT: „Die Operationalisierung ist mit folgenden Limitationen eingeschränkt nachvollziehbar. Da keine Präspezifizierung stattgefunden hat und widersprüchliche Angaben im Protokoll und SAP vorliegen, ist es möglich, dass in die Rate der SZT auch Patientinnen und Patienten eingehen konnten, die eine SZT erhalten haben, ohne zuvor ein CR/PR erreicht zu haben.“</p>	<p>Kein Patient bzw. keine Patientin wurde ohne eine CR/PR einer SCT unterzogen (siehe auch Punkt 4 der Stellungnahme). Es gibt 6 Patientinnen und Patienten, die aufgrund anderer Therapien ein Ansprechen zeigten und nachfolgend eine SCT erhielten. Diese 6 Patientinnen und Patienten gingen nicht in die Analysen mit ein [4]. Die Erhebung der SCT fand – in Übereinstimmung zu allen weiteren erhobenen Endpunkten – prospektiv statt. Patientinnen und Patienten, die sich einer SCT unterzogen, wurden im Rahmen der Sicherheitsdatenerhebung stringent nachbeobachtet (Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens für das Auftreten einer Venenverschlusskrankheit [VOD] oder einer verzögerten oder fehlgeschlagenen Transplantation). Wenn sich der Patient bzw. die Patientin zum Zeitpunkt des Absetzens in einer CR/PR befand, sollte die Krankheitsbewertung weiterhin alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis 6 Monate nach Erhebungszeitpunkt C1D1 erfolgen und anschließend alle 90 Tage oder bis Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Progression vorlagen.</p>	
	<p>S. 25 SCT: „Unklar ist, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine SZT nach Ermessen des Prüfpersonals infrage kamen, eine SZT erhielten. Zudem bleibt unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten in die Rate der SZT eingehen, die nach dem letzten Behandlungszyklus eine SZT erhielten bzw. inwiefern Patientinnen und Patienten diesbezüglich standardisiert nachbeobachtet wurden. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich, weshalb unklar erscheint, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem</p>	<p>Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Fitness/Gesundheitszustand sowie die Eignung für eine SCT und die Verfügbarkeit eines Spenders spielen eine zentrale Rolle bei der Entscheidung, aus dem Therapieansprechen heraus in eine Transplantation überführt zu werden. Diese Entscheidung wurde, wie in vielen anderen gleichartigen onkologischen Studien, gemeinsam zwischen Arzt und Patient bzw. Patientin getroffen. Die Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen (CR/CRC/PR) nach minimal 33 bis maximal 63 Tagen während der Tagraxofusp-Therapie erhielten die Möglichkeit einer Transplantation. Die Daten wurden in der Case</p>	

	<p>Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden.“</p> <p>S. 25 SCT: „Die Validität des Endpunkts ist auf Basis der Erläuterungen in den Studienunterlagen und in Modul 4 des Herstellerdossiers unklar. Es ist aus dem Dossier nicht eindeutig ableitbar, aus welchen Gründen keine SZT durchgeführt wurde. Der häufigste Grund ist möglicherweise das Nichterreichen einer partiellen oder kompletten Remission.“</p> <p>CR: Komplettremission, CRc: klinische Komplettremission, CRF: Prüfbogen (Case Report Form), FI: Fachinformation, OS: Gesamtüberleben (overall survival), PR: partielles Ansprechen (partial response), SCT: Stammzelltransplantation (stem cell transplantation), VOD: Venenverschlusskrankheit (veno occlusive disease)</p>	<p>Report Form (CRF) erfasst. Es erfolgte eine standardisierte Nachbeobachtung [4].</p> <p>Lediglich 3 der 29 Patientinnen und Patienten erreichten das Niveau der PR bzw. CR nicht. Die Gründe, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine SCT erhielt, wurden innerhalb der Studie nicht erfasst. Die Entscheidung ist individuell durch den Prüfarzt und die/den Patient/-in basierend auf den o. g. Kriterien getroffen worden. In diesem Zusammenhang scheint wichtig, dass die Verteilung der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn der Beschreibung von BPDCN-Patientinnen und -Patienten in der bisherigen Literatur entsprach, v. a. allem bezüglich Alter, Geschlecht und Erkrankungsbild bzw. -schwere.</p>	
<p>S. 37 S. 53</p>	<p>Zu 2. Klinische Relevanz des kombinierten Endpunktes CR + CRc</p> <p>Anmerkung: Der G-BA stellt zur Diskussion, ob das Erreichen einer CRc patientenrelevant ist: „Daher ist unklar, ob CRc, welches eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen eines CR zukommt.“</p>	<p><i>Komplettremission (CR/CRc)</i></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsend-</p>	

<p><i>Die Komplettremission (CR) wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Diesbezüglich wird der finale Datenschnitt vom 13. März 2020 herangezogen. Insgesamt erreichten 48,3 % der 29 Studienteilnehmer in Stufe 1 – 3 eine Komplettremission (Tabelle 15). Es liegen keine Informationen zur medianen Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten bezüglich dieses Endpunktes vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Wahl von CR+CRc als primärer Endpunkt für Stufe 3 wurde durch Gespräche mit der FDA und dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sowie durch die Analyse der Daten aus Stufen 1 und 2 der Studie STML-401-0114 begründet. Stemline führte eine Analyse der Daten von Erstlinien-BPDCN-Patienten durch, die in den Stufen 1 und 2 eingeschlossen waren, um den relativen klinischen Nutzen von CR und CRc zu bewerten. Gemessen an der Dauer des Ansprechens zeigte sich, dass Patienten mit CRc in ähnlicher Weise von der Behandlung mit Tagraxofusp profitierten wie Patienten, die eine CR erreichten. Das vollständige Ansprechen, unabhängig ob CR oder CRc, ist im Rahmen der STML-401-0114-Studie ein für die Patientin bzw. den Patienten relevantes klinisches Ergebnis.</p> <p>Die CRc wurde eingeführt, um ein spezifisches Ansprechen auf die Behandlung zu beschreiben, das alle Merkmale einer CR an Krankheitsherden, die nicht die Haut betreffen, umfasst. CRc war im Rahmen der Studie als komplettes Ansprechen mit verbliebener Hyperpigmentierung der Haut oder anderer visueller Anomalien (im Folgenden als Hyperpigmentierung bezeichnet) seit Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie (Protokollamendment 5) für die BPDCN-Patientinnen und Patienten definiert. Das Kriterium einer mindestens 75%igen Reduktion im mSWAT-Score gegenüber dem Ausgangswert wurde gemäß den Anforderungen der FDA als deutliche Verbesserung der Hautsymptomatik eingeführt. Verbleibende Hyperpigmentierungen der Haut bestanden bei $\leq 10\%$ des mSWAT-Scores. Darunter fielen eine Hyperpigmentierung der Haut, die vom Prüfarzt nicht als klinisch aktive Krankheit eingestuft wurden, d. h. ohne nachweisbare Tumorlast waren.</p> <p>Die CR/CRc-Kriterien wurden in Zusammenarbeit mit medizinischen Experten für BPDCN entwickelt und sind strenger als diejenigen, welche zuvor in historischen Kohorten verwendet wurden.</p> <p>Betrachtet man die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten aus der pivotalen und der FI-konformen Kohorte mit CR gegenüber CRc, unterstreicht dies die Vergleichbarkeit der beiden</p>	<p>punkt für Stufe 3 in der Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie (CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.</p> <p>Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant.</p> <p>Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der</p>
--	---

Operationalisierungen und die klinische Relevanz für die Patientin bzw. den Patienten (siehe **Tabelle 5**).

Tabelle 5: Vergleichbarkeit der Wirksamkeit unabhängig von der Definition der Komplettremission (N = 28 [Patient mit PR nicht dargestellt], Erstlinien-Patientinnen und -Patienten)

Endpunkt/Stufe der Studie STML-401-0114	Stufe 3 (pivotal Kohorte)			Stufe 1 – 3 (FI-konforme Kohorte)		
	CR (N = 3)	CRc (N = 4)	CR+CRc (N = 7)	CR (N = 14)	CRc (N = 7)	CR+CRc (N = 21)
Dauer der Tagraxofusp-Behandlung (Tage), Median	82,0	102,5	95,0	134,5	110,0	118,0
SCT, n (%)	3 (100%)	3 (75%)	6 (86%)	8 (57%)	4 (57%)	12 (57%)
Zeit bis zur CR/CRc (Tage), Median	63,0	33,0	57,0	47,0	39,0	43,0
DOR, n (%) > 6 Monate	3 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	9 (64%)	6 (86%)	15 (71%)
DOR, n (%) > 12 Monate	3 (100%)	2 (50%)	5 (71%)	8 (57%)	3 (43%)	11 (52%)
OS, n (%) > 12 Monate	3 (100%)	3 (75%)	6 (86%)	9 (64%)	6 (86%)	15 (71%)
OS, n (%) > 24 Monate	2 (67%)	3 (75%)	5 (71%)	7 (50%)	5 (71%)	12 (57%)

CR: Komplettremission, CRc: klinische Komplettremission, FI: Fachinformation, OS: Gesamtüberleben (overall survival), DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response, CR oder CRc bzw. CR+CRc), SCT: Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)

Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020; Tabellen 7.3, 7.4, 14.2.18.1A, 14.2.18.1B, 14.2.39.1A.1, 14.2.39.1A.2, 14.2.40.1A.1, 14.2.40.1A.2, 14.2.43.1A.1, 14.2.43.1A.2 [2]

Wie sich in den Ergebnissen (**Tabelle 5**) zeigt, profitieren Patientinnen und Patienten – unabhängig von der zugrundeliegenden Art der Komplettremission (CR oder CRc) – gleichermaßen von der Tagraxofusp-Therapie. Von den Patientinnen und Patienten der FI-konformen Kohorte mit einer CR (N = 14) erreicht mit einem Anteil von 57 % mehr als die Hälfte

Kriterien von Cheson¹. Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.

Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.

Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der

¹ Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

von ihnen die Chance auf Heilung mit Hilfe einer SCT. Patientinnen und Patienten der FI-konformen Kohorte mit einer CRc (N = 7) erreichen dies in gleichem Maße mit einer SCT-Rate von ebenfalls 57 %. Auch das OS nach 24 Monaten ist vergleichbar mit 50 % versus 71 %. Der Effekt von Tagraxofusp zeigte sich in Stufe 3 bzw. Stufe 1 – 3 mit einer CR+CRc-Rate von 53,8 % bzw. 72,4 %.

Das Erreichen einer Komplettremission kann vollständig auf die therapeutische Wirkung von Tagraxofusp zurückgeführt werden, da eine spontane Remission bei BPDCN aufgrund der aggressiven Natur der Erkrankung nicht auftritt bzw. nicht bekannt ist. Daher bietet die Quantifizierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, eine aussagekräftige Grundlage, um den Nutzen der Behandlung zu quantifizieren und einen Zusatznutzen abzuleiten.

Die Patientinnen und Patienten wurden innerhalb der STML-401-0114-Studie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Toxizität behandelt. Die Evaluation der Krankheitslast sollte weiterhin alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis 6 Monate nach den Erhebungszeitpunkten C1D1 und dann alle 90 Tage oder bis nach Einschätzung des Prüfarztes Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Progression vorliegen, durchgeführt werden (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Dauer der Tagraxofusp-Therapie und Beobachtungsdauer (Follow-up) für CR/CRc

Stufe der Studie STML-401-0114	Stufe 3 (N = 7)	Stufe 1 – 3 (N = 21)
Dauer der Tagraxofusp-Behandlung bei CR/CRc		
Mittelwert (Tage) (SD)	98,9 (44,50)	207,0 (340,20)
Median (Tage) (Min, Max)	95,0 (37; 182)	118,0 (37; 1 622)
Follow-up der Patientinnen und Patienten mit CR/CRc		
Median (Monate) (95 %-KI)	36,3 (34,0; 38,7)	38,7 (34,0; 58,1)
CR: Komplettremission, CRc: klinische Komplettremission, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standardabweichung (standard deviation)		
Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020; Tabelle 7.2 und 14.2.18.3.1 [2]		

Das vollständige Ansprechen (CR/CRc) innerhalb der STML-401-0114-Studie ist gekennzeichnet durch eine Verringerung an starker Knochenmarkerkrankung mit gleichzeitiger Normalisierung

Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.

Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.

Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

des peripheren Blutbildes. Es besteht demnach keine Notwendigkeit der Anwendung von Wachstumsfaktoren und/oder der Verabreichung von Transfusionen mehr und längere Krankenhausaufenthalte aufgrund von Zytopenien können minimiert werden. Ein vollständiges Ansprechen nach der ersten Induktionsbehandlung eröffnet auch die Möglichkeit der Durchführung einer SCT, mit welcher für die Patientin bzw. den Patienten Aussicht auf Heilung besteht [7; 8].

Die Auflösung der für die BPDCN typischen kutanen Manifestationen und die mögliche Option auf eine kurative SCT, für welche ein Ansprechen auf Tagraxofusp Voraussetzung ist, sind höchst relevant für die Patientin bzw. den Patienten. Auch der Umstand, dass das Ansprechen sehr rasch eintritt, erscheint in diesem Zusammenhang wichtig. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 23 Tage und 39 Tage bis zur kompletten Remission, also nach knapp 1 – 2 Behandlungszyklen. Zudem konnten rasch wichtige patientenrelevante Parameter deutlich reduziert werden. Patienten unter Tagraxofusp erfuhren eine Reduktion hinsichtlich Fatigue, febrile Neutropenie, Infektionen und Blutungen (Abbildung 1).

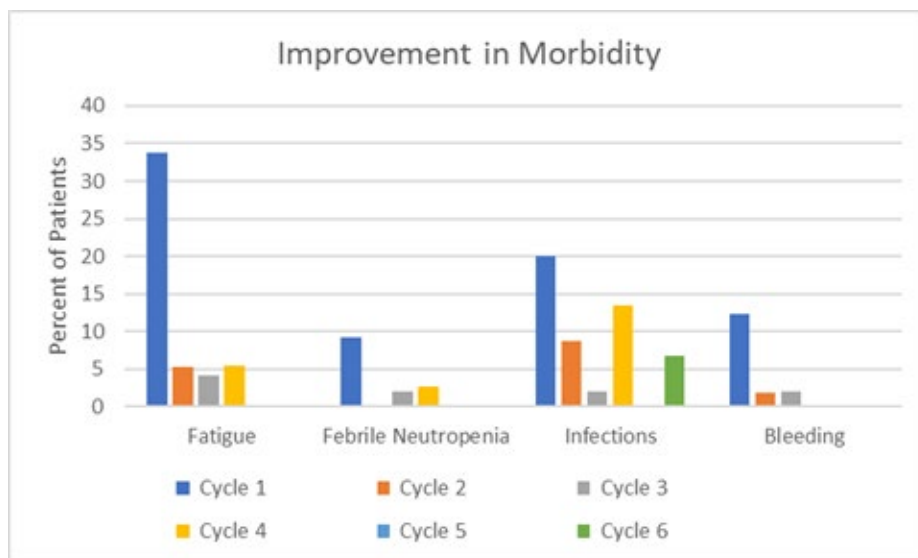


Abbildung 1: Verbesserung der Morbiditätsparameter Fatigue, febrile Neutropenie, Infektionen und Blutungen

	<p>Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020 [2]</p> <p>Fazit: Die direkte therapeutische Wirkung einer Intervention kann durch das Erreichen einer vollständigen Remission gemessen werden. Bei BPDCN müssen Knochenmarks- und Hautbewertung in die Definition des Ansprechens einbezogen werden. Auch die CRc ist eine vollständige CR, die nur den Verbleib von tumorfreien Hautpigmentierungen beschreibt [9]. Patienten mit CRc nach Tagraxofusp-Behandlung profitierten in gleicher Weise wie Patienten mit CR. Die CR/CRc ist das maximale therapeutische Ansprechen, das erreicht werden kann, und nicht spontan, d. h. ohne eine wirksame Intervention auftritt. Die Patientin bzw. der Patient erhält damit die Möglichkeit, in eine SCT mit kurativer Absicht überführt zu werden. Zudem werden weitere patientenrelevante Parameter schnell und deutlich reduziert.</p>	
S. 36	<p>Zu 3. Reduktion der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut durch Tagraxofusp gemessen anhand des mSWAT</p> <p>Anmerkung: Der G-BA stellt fest, dass das Ansprechen der Haut patientenrelevant ist. Der G-BA hinterfragt jedoch das Instrument mSWAT hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität und es bestehen Unklarheiten in den Erhebungszeitpunkten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: BPDCN zeigt sich üblicherweise zu Beginn der Erkrankung mit generalisierten Hautläsionen. Es können auch andere Organe betroffen sein, bevor die Erkrankung fortschreitet. Zusätzlich zu den Hautsymptomen entwickeln sich Auffälligkeiten in Knochenmark, Blut, Lymphknoten und Milz. Aus diesem Grund wurde die BPDCN im Jahr 2016 als eine eigenständige Erkrankung gemäß WHO klassifiziert. Der mSWAT wurde ab Protokollamendment 5 und damit für alle rekrutierten Patienten verpflichtend und standardisiert erhoben [10].</p> <p>Der mSWAT ermöglicht die Beurteilung der Schwere dieser Hautläsionen und ist eine Methode, die häufig zur Beurteilung des Ansprechens der Haut auf die Behandlung auch bei BPDCN eingesetzt wird. Die Körperoberfläche (body surface area, BSA) wird in 12 Hautareale mit vorab zugewiesenen Prozentsätzen unterteilt. Das Ausmaß der Hauterkrankung wird für jede Region beurteilt und für schwerere Läsionen gewichtet (Patches = 1; Plaque = 2; Tumor = 4). Die Multiplikationen (BSA x Gewichtung) jeder Region summieren sich auf insgesamt 0 – 400 [10].</p> <p>Patientinnen und Patienten beurteilen die Reduktion bzw. den Verlust von Hautläsionen als patientenrelevant [8]. In der Publikation von Pagano <i>et al.</i> (2013) heißt es: „<i>Isolierte Hautläsionen sind häufig das erste Symptom, das Patientinnen und Patienten dazu veranlasst, ärztlichen Rat</i></p>	<p><i>Zur Erhebung der Hautveränderungen mittels mSWAT</i></p> <p>Mit dem Krankheitsbild der BPDCN gehen äußerlich gut sichtbare, häufig schmerzende und / oder juckende Hautveränderungen einher, die eine Belastung für die betroffene Patientin/ den betroffenen Patienten darstellen. In Abhängigkeit von der Definition und Operationalisierung entsprechender Endpunkte, können Veränderungen der Haut grundsätzlich patientenrelevante Ergebnisse darstellen.</p> <p>Sowohl bei der Beurteilung der Komplettremission als auch des Progressionsfreien Überlebens fließt die Erhebung der Krankheitsprogression in dem</p>

<p><i>einzuholen und ohne Therapie verbreiten sie sich schnell.“ Der mSWAT wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen des G-BA anerkannt (Brentuximab und Mogamulizumab) [11; 12]. Der G-BA sieht die Veränderung der Haut in den tragenden Gründen (TrG) von Mogamulizumab als patientenrelevant an: „Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt. Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.“</i></p> <p>Der mSWAT nimmt den gleichen Stellenwert bei BPDCN ein und ist ein standardisiertes Verfahren, welches sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte innerhalb der Studie STML-401-0114 wurden anhand des mSWAT Assessment Workbook festgelegt [10]. Die Haut der Patientinnen und Patienten wurde zu folgenden Studienzeitpunkten beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Screening innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 1 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 2 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 4 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 6 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 8 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 10 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 12 (± 7 Tage) ● Weitere Erhebungszeitpunkte gemäß Ermessen des Prüfarztes 	<p>Kompartiment Haut ein. Diese erfolgte im Rahmen der Studie STML-401-0114 mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte im Rahmen der Studie, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Zur Bewertung der Validität und Reliabilität in der vorliegenden Bewertungssituation fehlen jedoch Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) sowie zur Interrater-Reliabilität, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offen bleiben. Zudem wurde eine Quantifizierung der Hautveränder-</p>
---	--

<p>Darüber hinaus wurden die betreffenden Hautstellen regelmäßig fotografiert [13]. Die Anleitung für die Fotografie / der digitalen Bilder in der STML-401-0114-Studie ermöglicht die Dokumentation der Hautläsionen. Die fotografische Dokumentation fand an folgenden Studientagen statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Baseline innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 1 (± 7 Tage) ● 21 Tage nach Beginn von Zyklus 2 (± 7 Tage) ● 21 Tage (± 7 Tage) nach Beginn jedes 2. Zyklus (Zyklen 4, 6, 8 usw.) bis Anzeichen einer Progression vorliegen. Die Quantifizierung der Krankheitslast über das mSWAT-Instrument ist zum Zeitpunkt jeder Hautuntersuchung erforderlich. <p>Die Regelmäßigkeit in der Erhebung des mSWAT und der fotografischen Dokumentation sowie die bestätigte Patientenrelevanz der Krankheitslast unterstreicht die Ergebnisse innerhalb der Studie.</p> <p>Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurde zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte – wie oben beschrieben – indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde [10]. Tagraxofusp führte bei 15 Patientinnen und Patienten, die auch zu Baseline Hautläsionen aufwiesen, zu einer Heilung der erkrankten Hautstellen (100 % Clearance) (Abbildung 3). Tagraxofusp hat somit eine ausgeprägte und schnelle Wirkung in Bezug auf die dermatologische Ausprägung der BPDCN, gemessen mittels des mSWAT. 2 der 15 Patientinnen und Patienten mit 100 % Reduktion wiesen eine CRc auf (obwohl Patches/Plaques/Tumor beseitigt wurden, zeigten die Patientinnen und Patienten eine „verbleibende Hyperpigmentierung“). (Abbildung 2 und Abbildung 3).</p>	<p>ungen mittels des mSWAT zu jeder Hautmessung erst im Verlauf der Studie spezifiziert, weshalb unklar ist, inwiefern das Messvorgehen zwischen allen Stufen bzw. im gesamten Studienverlauf miteinander vergleichbar ist.</p> <p>Es besteht somit zum einen Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden und zum anderen, ob diesbezüglich in der vorliegenden Studie stringent objektive Messungen vorgelegen haben.</p> <p>Insgesamt liegen im Dossier keine adäquaten aggregierten Ergebnisse zum mSWAT vor, weshalb keine Ergebnisse zum mSWAT abgebildet werden können.</p>
---	--

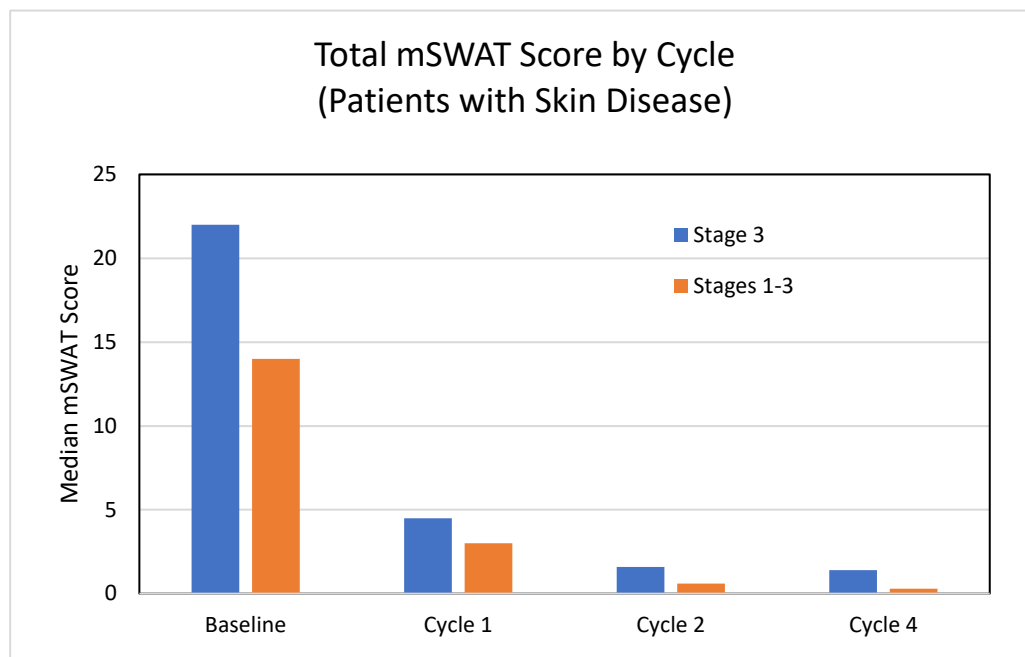


Abbildung 2: Medianer mSWAT-Score für Patientinnen und Patienten der Stufe 3 und Stufe 1 – 3 der Studie STML-401-0114

Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020 [2]

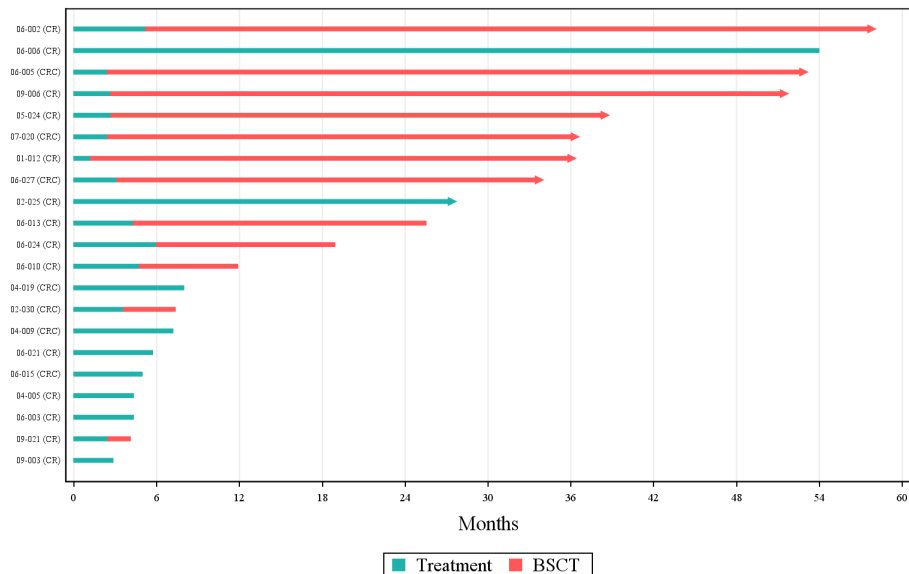
	<p>Reduktion um bis zu 20 Punkte. Hierbei handelt es sich um einen ausgeprägten und patientenrelevanten Effekt (Abbildung 2 und Abbildung 3).</p>	
<p>S. 24 S. 25</p>	<p>Zu 4. Anerkennung der Operationalisierung der Rate der Stammzelltransplantationen</p> <p>Anmerkung: Der G-BA erachtet den Endpunkt Rate der SCT in der vorliegenden Operationalisierung als nicht ausreichend valide und stellt ihn lediglich ergänzend im Anhang dar. Der G-BA diskutiert weiterhin: „[...] <i>ist es möglich, dass in die Rate der SZT auch Patientinnen und Patienten eingehen konnten, die eine SZT erhalten haben, ohne zuvor ein CR/PR erreicht zu haben. Unklar ist, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine SZT nach Ermessen des Prüfpersonals infrage kamen, eine SZT erhielten. Zudem bleibt unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten in die Rate der SZT eingehen, die nach dem letzten Behandlungszyklus eine SZT erhielten bzw. inwiefern Patientinnen und Patienten diesbezüglich standardisiert nachbeobachtet wurden.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die SCT als Endpunkt wurde basierend auf den Empfehlungen der FDA definiert (Protokollamendment 8, 08. Februar 2016) (Tabelle 2). Die Gründe für die Aufnahme der SCT-Rate in die Studie beruhen auf Daten aus der Literatur und dem Urteil von Experten auf diesem Gebiet. Ein neuartiger Wirkstoff, der bei Patienten mit BPDCN hohe Ansprechraten erzielt und gleichzeitig die hohe Morbidität und Mortalität vermeidet, die bei Chemotherapien häufig zu beobachten sind, ist bei dieser Krankheit von großer Bedeutung. Ein solcher Wirkstoff könnte es den Patienten ermöglichen, während der Behandlung mit wirksamen Dosen in einer verlängerten Remission zu bleiben, um erfolgreich zur SCT überbrückt werden zu können. Dies ist besonders wichtig für Patienten mittleren Alters, die die Mehrheit der BPDCN-Patienten ausmachen. Sie kommen häufig nicht für eine Chemotherapie in Frage oder können nur mit erheblicher Dosisreduzierung der Chemotherapie bei entsprechenden Wirksamkeitsverlusten behandelt werden. Es ist auch zu beachten, dass BPDCN-Patienten mit aktiver Erkrankung grundsätzlich keine idealen Kandidaten für eine SCT sind und in der Regel nur zur SCT überführt werden können, wenn die erforderliche Remissionsinduktion mit akzeptablen Nebenwirkungen und der Aufrechterhaltung eines adäquaten Leistungsstatus</p>	<p><i>Rate der Stammzelltransplantation</i></p> <p>In der Studie STML-401-0114 wurde die Rate der Stammzelltransplantation (SZT) definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet waren und diese erhielten.</p> <p>Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch ist die Erhebung des Endpunktes in der vorliegenden Studie mit Unsicherheiten behaftet. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich. Daher erscheint unklar, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden. Es wurde zudem im Rahmen der Studie nicht erfasst, warum ein Patient bzw.</p>

<p>erreicht werden kann [6].</p> <p>Die CR/CRc liefert einen direkten Nachweis für eine Arzneimittelwirkung. Sie ist in der Regel Voraussetzung für eine anschließende SCT. Die Entscheidung eine SCT durchzuführen, hängt allerdings von vielen Faktoren ab und wird vom behandelnden Arzt in Rücksprache mit der/dem Patientin bzw. Patienten getroffen. Die Gründe für diese Entscheidung wurden in der Studie nicht erfasst.</p> <p>Nach der SCT erfolgte der FUP innerhalb der STML-401-0114-Studie gemäß Studienprotokoll: Patientinnen und Patienten, die sich einer SCT unterzogen, wurden im Rahmen der Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens für das Auftreten einer VOD oder einer verzögerten oder fehlgeschlagenen Transplantation weiter beobachtet [4]. Wenn sich die Patientin bzw. der Patient zum Zeitpunkt des Absetzens in einer CR/PR befand, sollte die Krankheitsbewertung weiterhin alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis 6 Monate nach Erhebungszeitpunkt C1D1 erfolgen und anschließend alle 90 Tage oder bis Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Progression vorlagen.</p> <p>Es gab keine Patientin bzw. keinen Patienten, der ohne das Erreichen einer PR oder CR/CRc transplantiert wurde. Sechs Patientinnen und Patienten erhielten nach Abbruch der Tagraxofusp-Therapie eine weitere Folgetherapie, bevor sie die Transplantation erhielten. Diese Patientinnen und Patienten gingen nicht in die Analyse der Rate an Transplantationen nach Tagraxofusp-Therapie ein.</p> <p>Wie die nachfolgende Abbildung 4 zeigt, hatten 13 von 29 Patientinnen und Patienten eine SCT nach einer Tagraxofusp-Therapie. Bezüglich des Ansprechens vor Erhalt der SCT wiesen 8 Patientinnen und Patienten eine CR, 4 Patientinnen und Patienten eine CRc und ein(e) Patientin bzw. Patient eine PR auf. Von den insgesamt 13 transplantierten Patientinnen und Patienten erhielten 10 Patientinnen und Patienten eine allogene und 3 eine autologe Stammzelltherapie.</p>	<p>eine Patientin keine Transplantation erhielt. Der Endpunkt Rate der Stammzelltransplantation wird daher lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>
--	--

Figure 14.2.4.1B

Swimming Plot of Response: First-Line BPDCN at 12 ug/kg/day Among Patients who Achieved CR/CRc,
by Stage and Bridged to SCT Status (mITT Population)

Stages 1-3



Note: Color of bar represents duration of treatment and bridge to stem cell transplant, if applicable. Length of bar represents follow-up through last assessment represented by an arrow end, or progression or death represented by a squared end.
PROGRAM NAME: P:\Stemline Therapeutics\STML-401-0114\Biostats\Figures\14-2-4-1b DATE: 27JUL2021 17:21

Abbildung 4: Swim Lane Plot der wichtigsten Wirksamkeitsmessungen für alle Erstlinien-BPDCN-Patientinnen und -Patienten mit einer Dosis von 12 µg Tagraxofusp/kg Körpergewicht/Tag (Stufe 1 – 3)

Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020 [2]

Fazit: Insgesamt konnten 57 % der Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission erreichten (12 von 21 Patientinnen und Patienten), in eine Stammzelltransplantation überführt werden. Insgesamt konnten 45 % (13 von 29 Patientinnen und Patienten) aller untersuchten Patientinnen und Patienten, die mit der zugelassenen Darreichungsform und Dosis von

	<p>Tagraxofusp behandelt wurden, transplantiert werden. Diese Patientinnen und Patienten wurden standardisiert nachbeobachtet.</p>	
<p>S. 65</p>	<p>Zu 5. Keine neuen Sicherheitssignale nach Marktzulassung von Tagraxofusp</p> <p>Anmerkung: Der G-BA erwähnt die Beurteilung der Sicherheitssignale der EMA: <i>„Die EMA berichtet, dass Tagraxofusp studien- und indikationsübergreifend ein ungünstiges Sicherheitsprofil mit hohen Inzidenzen und hohen Schweregraden, insbesondere in Verbindung mit Lebertoxizitäten, Kapillarlecksyndrom und hämatologischen Auffälligkeiten zeigte [4].“</i> Der G-BA schreibt weiter: <i>„Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Patientinnen und Patienten wurden 30 Tage nach der letzten Tagraxofusp-Behandlung wegen möglicher Sicherheitssignale nachbeobachtet. Alle unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Preferred Terms nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 erfasst (Tabelle 7). Die Prüffärzte waren sich der möglichen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) bewusst, die unter einer Tagraxofusp-Therapie beobachtet werden können. Diese AESI basierten auf dem sich entwickelnden Sicherheitsprofil und sind im Dosierungsabschnitt des Protokolls mit Empfehlungen für Dosisänderungen für das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS), die Erhöhungen der Leberfunktionswerte und potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen klar beschrieben. Die Evaluation der VOD und Sehschärfe wurden auf Anfrage der FDA erhoben.</p>	<p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p>

Tabelle 7: Beobachtungsdauer (Follow-up) der Sicherheitsendpunkte (Nachbeobachtung von 30 Tagen)

Stufe der Studie STML-401-0114	Stufe 3 (N = 13)	Stufe 1 – 3 (N = 29)
Follow-up der Patientinnen und Patienten		
Mittelwert (Tage) (SD)	111,3 (43,04)	198,6 (294,75)
Median (Tage) (Min; Max)	111,0 (31; 211)	132,0 (31; 1 651)
CR: Komplettremission, CRc: klinische Komplettremission, KI: Konfidenzintervall, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standardabweichung (standard deviation)		
Quelle: Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020; Tabelle 7.5 [2]		

Auch zum finalen Datenschnitt zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale (siehe beigefügter Studienreport zum Datenschnitt März 2020 der Studie STML-401-0114) [3]. Gleiches gilt für die Beobachtungen nach Marktzulassungen (basierend auf dem Periodic Safety Update Report, PSUR) [14]. Hier treten ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale auf.

Insgesamt wurden 229 Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignomen in vier von Stemline gesponserten klinischen Studien im Rahmen des Entwicklungsprogramms zu Tagraxofusp untersucht. Zu diesen Studien zählten: 138 Patientinnen und Patienten in Studie STML-401-0114 (Studie 0114), 16 Patientinnen und Patienten in Studie STML-401-0214 (Studie 0214), 66 Patientinnen und Patienten in Studie STML-401-0314 (Studie 0314) und 9 Patientinnen und Patienten in Studie STML-401-0414 (Studie 0414). Im Rahmen der bewertungsrelevanten Studie STML-401-0114 weisen von den insgesamt 138 Patientinnen und Patienten 89 Patientinnen und Patienten die Diagnose BPDCN auf.

Vom Datum der ersten Zulassung bis zum 13. August 2021 erhielten ca. 207 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Tagraxofusp im Rahmen der Vermarktung des Produktes – darunter 49 Patientinnen und Patienten im Zeitraum vom 01. Januar 2021 bis zum 13. August 2021. Darüber hinaus wurden ca. 67 Patientinnen und Patienten im Rahmen eines Early Access Programms (EAP) mit Tagraxofusp behandelt.

<p>Zu den wichtigsten identifizierten Risiken, wichtigsten potenziellen Risiken und fehlenden Informationen basierend auf dem europäischen Risk Management Plan (RMP; Version 1.5 vom 12. November 2020) zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Identifiziertes Risiko: CLS• Potenzielles Risiko: Hepatotoxizität• Potenzielles Risiko: Läsionen im Plexus Choroideus <p>Zu den fehlenden Informationen zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anwendung bei Leberfunktionsstörungen• Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung• Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer Vorgeschichte• Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen <p>Während des Berichtszeitraums wurden keine der bereits bekannten Sicherheitssignale widerlegt und keine neuen signifikanten Sicherheitssignale identifiziert, welche die Charakterisierung von zuvor identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken oder fehlenden Informationen verändern. Weder Stemline noch die regulatorischen Behörden, Ethikkommissionen oder Data Monitoring Committees leiteten aus Sicherheitsgründen während des Berichtszeitraums Gegenmaßnahmen ein. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) vom 07. Januar 2021 bildete die Referenzsicherheitsinformation (Reference Safety Information, RSI) für den PSUR und wurde während des Berichtszeitraums nicht aktualisiert.</p> <p>Zusammengefasst gibt es keine Hinweise auf neue signifikante Sicherheitsbedenken im Rahmen der klinischen Anwendung von Tagraxofusp, wenn die Anwendung gemäß den Empfehlungen der RSI und im Rahmen der zugelassenen Indikation erfolgt.</p> <p>Fazit: Unter Tagraxofusp treten behandelbare Nebenwirkungen auf, die sich über die Therapiezyklen nicht akkumulieren. Es kann basierend auf dem PSUR die Schlussfolgerung erfolgen, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass seit der Zulassung neue signifikante Sicherheitsprobleme bei der klinischen Anwendung von Tagraxofusp gemäß FI aufgetreten sind. Daher bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tagraxofusp unverändert und positiv.</p>	
---	--

S. 12 (IQWi G)	<p>Zu 6. Jahrestherapiekosten spiegeln die Versorgungsrealität wider</p> <p>Anmerkung: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an, dass in Abhängigkeit der Behandlungsdauer höhere Kosten entstehen können, wenn rechnerisch eine Behandlung über das ganze Jahr zugrunde gelegt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die mediane Zyklenzahl in der Studie betrug 5. Wie das IQWiG selbst anmerkt, kann die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich sein. Bei einzelnen Patienten kann es bei höherer Zyklenzahl zu einer Unterschätzung der anfallenden Kosten kommen. In anderen Behandlungsfällen ist statistisch gesehen die Behandlungsdauer jedoch deutlich niedriger, und die Behandlung wird weniger Kosten verursachen. Somit ist die von Stemline getroffene Einschätzung in der Gesamtsicht realistisch.</p> <p>Fazit: Die von Stemline angegebenen Kosten spiegeln die Versorgungsrealität der anfallenden Kosten adäquat wider.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Laribi, K., Baugier de Materre, A., Sobh, M., Cerroni, L., Valentini, C. G., Aoki, T., Suzuki, R., Takeuchi, K., Frankel, A. E. & Cota, C. 2020. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood advances*, 4, 4838-48.
2. Stemline Therapeutics 2021. Zusammenfassende Tabellen zum Datenschnitt März 2020.
3. Stemline Therapeutics 2021. Clinical study report FINAL STML-401-0114.
4. Stemline Therapeutics 2021. Schedule of Procedures and Follow-up in STML-401-0114.
5. Stemline Therapeutics 2017. Independent Review Committee (IRC) Charter 2-Member IRC Review of BPDCN Data.
6. Food and Drug Administration (FDA) 2016. Meeting Background Information: Type B Clinical Meeting - IND 114513 (Product Name: SL 401 Injection).
7. Garnache-Ottou, F., Vidal, C., Biichlé, S., Renosi, F., Poret, E., Pagadoy, M., Desmarests, M., Roggy, A., Seilles, E. & Soret, L. 2019. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood advances*, 3, 4238-51.
8. Pagano, L., Valentini, C. G., Pulsoni, A., Fisogni, S., Carluccio, P., Mannelli, F., Lunghi, M., Pica, G., Onida, F. & Cattaneo, C. 2013. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *haematologica*, 98, 239.
9. Pemmaraju, N., Lane, A. A., Sweet, K. L., Stein, A. S., Vasu, S., Blum, W., Rizzieri, D. A., Wang, E. S., Duvic, M. & Sloan, J. M. 2019. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *New England Journal of Medicine*, 380, 1628-37.
10. Stemline Therapeutics 2015-2017. mSwat Assessment Workbook, Versionen 1.0, 2 und 4.0.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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 (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mogamulizumab (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom).
13. Stemline Therapeutics 2014-2016. Photograpy Guidance Document.
14. Stemline Therapeutics 2021. Periodic Safety Update Report.

Nachreichung Stemline Therapeutics

Datum	29. Oktober 2021
Nachreichung zur Anhörung vom 25.10.2021	29. Oktober 2021
Nachreichung zur Anhörung vom 25.10.2021	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH Grafenastr. 3 <i>6300 Zug, Schweiz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Anhörung die am 25.10. 2021 im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, Erstlinie), haben sich 2 Fragen des GBA ergeben zu denen Stemline Therapeutics folgende Daten nachreicht zur zusätzlichen Klärung der schon besprochenen Punkte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Frage 1 des GBA</p> <p>1. <u>Zensierungen beim Gesamtüberleben</u></p> <p>Aus den im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Unterlagen wird deutlich, dass der Überlebensstatus von mehreren Patienten zu den zuletzt angegebenen Untersuchungszeitpunkten unbekannt war. Bedeutet das, dass diese Patientinnen und Patienten zum Untersuchungszeitpunkt davor, als sie noch sicher am Leben waren, zensiert wurden? Können Sie erläutern, warum der Überlebensstatus bei manchen Patienten zum letzten Untersuchungszeitpunkt „unbekannt“ war?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Antwort von Stemline Therapeutics</p> <p>Die Patienten wurden für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung, bei der bekannt war, dass sie noch leben, zensiert. Wie bereits erwähnt, gab es 2 Patienten, deren letzter Beurteilungsstatus als unbekannt angegeben wurde. Beide Patienten wurden bei der letzten Bewertung, die vor der Meldung des unbekanntem Überlebensstatus als lebend bekannt war, zensiert. Für das Langzeitüberleben wurden die Patienten telefonisch kontaktiert; den Daten zufolge konnten diese beiden Patienten nicht kontaktiert werden. Es liegen keine weiteren Informationen vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Frage 2 des GBA</p> <p>2. <u>Ansprechen und Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Aus den Studienunterlagen wird eine weitreichende Diskrepanz der Erhebungszeitpunkte der einzelnen Kompartimente des Ansprechens deutlich. Worauf basierend wurde entschieden, welcher Erhebungszeitpunkt eines Kompartimentes mit welchem jeweils anderen Erhebungszeitpunkt der anderen Kompartimente herangezogen wird, um das Ansprechen zu bewerten? Wie schätzen Sie die Aussagekraft und Belastbarkeit der diesbezüglichen Ergebnisse ein?- Können Sie beispielsweise erläutern, warum ein Patient (06-006) zu anderen Kompartimenten (Knochenmark und Peripheres Blut) bis über Zyklus 6 hinaus wiederkehrend untersucht wurde, jedoch eine Computertomographie hinsichtlich der Lymphknoten und anderer Viszera ausschließlich zum Screening erhielt, aber dennoch ein komplettes Ansprechen gezeigt haben soll? Galt ein negatives Kompartimentergebnis in manchen Fällen bis zum Studienende?<ul style="list-style-type: none">- Bis zu welcher Untersuchung gingen Erhebungen zum Ansprechen regelhaft in der Auswertung zu CR ein? <p>Vorgeschlagene Änderung: Antwort von Stemline Therapeutics:</p>	<p>Es wird auf die vorangehende Kommentierung zur Komplettremission und zur Rate der Stammzelltransplantation verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 1 enthält einen detaillierten Überblick über jeden der 29 Patienten mit Erstlinien-BPDCN, die an der Studie 0114 in den Stadien 1 bis 3 teilnahmen. Die Tabelle enthält Informationen über das Stadium, die Dauer der Behandlung, das beste objektive Ansprechen, den Grund für das Absetzen der Tagraxofusp-Behandlung, die Frage, ob der Patient zu einer SCT übergeleitet wurde oder nicht, sowie den Zeitpunkt der Bewertungen nach Krankheitsherd und Zyklus. Außerdem ist eine Kommentarspalte enthalten, die für jeden Patienten einige zusätzliche Angaben zur Nachbehandlungsphase enthält.</p> <p>Es ist zu beachten, dass laut Protokoll für jede Untersuchung ein Zeitfenster von +/- 3 Tagen vorgesehen war, um sowohl die Terminplanung des Patienten als auch des Verfahrens zu berücksichtigen, und dass nicht alle Untersuchungen in jedem Zyklus erforderlich waren. Zum Beispiel waren Computertomographie (CT) -Scans am Ende von Zyklus 1 nicht erforderlich. Außerdem war im Protokoll eindeutig festgelegt, dass Standorte, bei denen während des Screenings keine Anzeichen für eine Erkrankung festgestellt wurden (was in der Quelle dokumentiert und im Falldokumentationsformular festgehalten wurde), nicht weiterverfolgt werden mussten, es sei denn, es gab Anzeichen für eine Parkinson-Krankheit. Dies ist bei Patient 06-006 der Fall - der Patient unterzog sich zu Beginn der Studie einer CT-Untersuchung und wies nachweislich keine Erkrankung in Lymphknoten oder Eingeweiden auf. Dieser 72-jährige Patient erreichte am 32. Tag eine Komplettremission (CR) und erhielt eine Langzeitbehandlung mit Tagraxofusp. Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurden bis zum letzten Zyklus (Zyklus 76) weiterhin Knochenmark und peripheres Blut untersucht; die Gesamtüberlebenszeit betrug 54 Monate (4,5 Jahre).</p> <p>Es ist auch wichtig zu beachten, dass einige der durchgeführten Untersuchungen invasive Verfahren sind, d. h. Knochenmarksbiopsien und/oder -aspirate und Computertomographien (aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Notwendigkeit von Kontrastmitteln und der Strahlenbelastung). Bitte beachten Sie die Stellungnahmen von Dr. Pemmaraju und PD. Dr. Herling in Bezug auf die Durchführung dieser Arten von Untersuchungen bei Patienten, die sich in der Ansprechphase befinden.</p> <p>In Bezug auf die Dokumentation von CR, Komplettes Ansprechen mit minimalen Hautanomalien (CRc) und Partielles Ansprechen (PR) wurde das Datum, an dem das letzte Krankheitsfach die Kriterien für ein Ansprechen erfüllte, als Datum des Ansprechens für diesen Patienten betrachtet. Wenn beispielsweise ein Patient, der zu Beginn der Studie an Haut und Knochenmark erkrankt war, bei der Beurteilung im zweiten Zyklus eine CR im Knochenmark, aber erst im vierten Zyklus eine CR in der Haut aufwies, wurde dieser Patient im vierten Zyklus als CR eingestuft.</p> <p>Wie gezeigt, wurden die meisten Patienten im Laufe der Behandlung in jedem der Bereiche regelmäßig untersucht. Bei einigen Patienten fehlten Beurteilungen, was in erster Linie darauf zurückzuführen war, dass der Patient zu Beginn der Studie an dieser Stelle keine Krankheit hatte (und wie oben erwähnt, mussten diese Stellen nicht beurteilt werden, es sei denn, es gab Hinweise auf eine Krankheit). Von den Patienten mit CR, CRc oder PR, bei denen bei der Behandlung fehlende Beurteilungen für eine bei Studienbeginn vorhandene Erkrankung vorlagen, wurde bei allen bis auf einen eine nachträgliche Beurteilung zur Bestätigung des Krankheitsstatus vorgenommen.</p> <p>Patient 01-012 hatte 12 % Blasten im Knochenmark, einen positiven CT-Scan für Lymphknotenbefall und einen Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) -Score von 75 bei Studienbeginn. Knochenmark und Haut wurden am Ende von Zyklus 1 am 22. Tag untersucht (eine CT-Untersuchung war zu diesem Zeitpunkt laut Protokoll nicht erforderlich), wobei die Erkrankung im Knochenmark (1% Blasten) und die Verbesserung der Haut (mSWAT von 35) festgestellt wurden. Am Ende des zweiten Zyklus (Tag 57) hatte sich die Haut des Patienten gebessert (mSWAT war 0) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung war negativ für die Krankheit, so dass der Patient zu</p>	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesem Zeitpunkt als CR eingestuft wurde. Der Patient wurde sofort auf eine Stammzelltransplantation (SCT) umgestellt und hatte ein längeres Überleben - der Patient lebte noch bei der letzten Beurteilung nach 36 Monaten.</p> <p>Im Hinblick auf die Bewertungen nach der Behandlung ist es wichtig zu beachten, dass alle gemeldeten Reaktionen auf der Behandlung mit Tagraxofusp-Monotherapie basierten; keine der Reaktionen stand im Zusammenhang mit einer nachfolgenden Therapie oder SCT. Die Patienten wurden regelmäßig auf ihr Ansprechen hin untersucht, bis ein Fortschreiten der Krankheit oder der Beginn einer alternativen Therapie dokumentiert wurde.</p> <p>Von den 29 Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 wurden sofort auf eine Konditionierungstherapie umgestellt und zur SCT übergeleitet. - 11 Patienten wurden wegen Krankheitsprogression von Tagraxofusp abgesetzt; diese Patienten wurden auf eine alternative Therapie umgestellt und nahmen an der Überlebenskontrolle teil. - 2 Patienten wurden aufgrund einer ärztlichen Entscheidung von Tagraxofusp abgesetzt; diese Patienten wurden auf eine andere Therapie umgestellt und nahmen an der Überlebenskontrolle teil. - 1 Patient zog sein Einverständnis zur Teilnahme zurück, woraufhin alle Bewertungen und Überlebenskontrollen eingestellt wurden. - 1 Patient starb während der Behandlung - 1 Patient erhielt eine Langzeitbehandlung und wurde weiterhin untersucht (siehe Patient 06-006 in Tabelle 1). 	

Table 1: Overview of Disease Assessments Conducted and Post-Treatment Status

Stage	Patient ID	Duration of Treatment	BOR	Reason Off Treatment	Bridged to SCT?	Disease Sites/Assessment	Screen	C1	C2	C4	C6+	Comments
1	06-002	159	CR	Undergo SCT	Yes	Skin	x		x	x	EOT	Placed on conditioning regimen and bridged to SCT Day 40P
						BM	x (neg)	x	x		xx	
						PB	x (neg)	x	x	x	EOT	
						LN/Visceral	x (neg)	NR	x	x	EOT	
1	06-003	118	CR	PD	No	Skin	x		x	x		Progressed within 2 wks of last dose; alternate therapy started
						BM	x	x	x	x	EOT	
						PB	x	x	x	x	EOT	
						LN/Visceral	x (neg)		x	x		
1	09-003	69	CR	PD	No	Skin	x	x	x	EOT		Progressed within 2 wks of last dose; alternate therapy started Received subsequent SCT
						BM	x	x	x	EOT		
						PB	x	x	x	EOT		
						LN/Visceral	x	NR	x	EOT		
2	02-025	545	CR	Withdraw consent	No	Skin	x	x	x	x	xx	Progressed within 1 wk of last dose; alternate therapy started Patient withdrew consent to participate
						BM	x	x	x	x	xx	
						PB	x (neg)	x	x	x	xx	
						LN/Visceral	x (neg)	NR	x	x	xx	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung											Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
	2	02-026	138	PR	PD	No	Skin	x	x	x	x	EOT	Progressed on treatment; alternate therapy started Received subsequent SCT
							BM	x (neg)					
							PB	x (neg)	x	x	x	EOT	
							LN/Viscera	x	NR	x	x	EOT	
	2	04-005	138	CR	PD	No	Skin	x	x	x	x	xx	Off treatment for PD
							BM	x	x	x	x	xx	
							PB	x (neg)	x	x	x	xx	
							LN/Viscera	x (neg)	NR	x	x	x	
	2	04-009	222	CRC	PD	No	Skin	x	x	x	x	xx	Off treatment for PD
							BM	x	x	x	x	xx	
							PB	x (neg)	x	x	x	xx	
							LN/Viscera	x	NR	x	x	xx	
	2	05-018	55	PR	Undergo SCT	Yes	Skin	x	x	EOT			

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung											Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
							BM	x (neg)	x	EOT			Placed on conditioning regimen and bridged to SCT Day 34P
							PB	x	x	EOT			
							LN/Viscera	x	x	EOT			
	2	06-005	74	CRC	Undergo SCT	Yes	Skin	x	x	x	EOT		Placed on conditioning regimen and bridged to SCT Day 38P
							BM	x (neg)	x	x	EOT		
							PB	x (neg)	x	x	EOT		
							LN/Viscera	x	NR	x	EOT		

Literaturverzeichnis

5.2 Stellungnahme Dr. Wirths

Datum	05.10.2021
Stellungnahme zu	Tagraxofusp
Stellungnahme von	Privatperson (<i>Dr. med. Stefan Wirths Universitätsklinikum, Tübingen</i>)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Tagraxofusp bei der Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)

Gerne möchte ich eine Stellungnahme zum Nutzen von Tagraxofusp bei der Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN) abgeben. Der Hintergrund hierzu sind persönliche Erfahrungen in der Behandlung dieser Erkrankung und der Verwendung von Tagraxofusp.

BPDCN ist eine sehr seltene (1) aggressive maligne hämatologische Erkrankung, die sich oft primär an der Haut manifestiert und häufig eine systemische Beteiligung mit Knochenmarkbefall und leukämischer Aussaat zeigt. Lymphknoten- Leber- und Milzbeteiligung treten im Verlauf ebenso auf wie extranodale Manifestationen, etwa mit Befall des zentralen Nervensystems. BPDCN tritt in allen Altersgruppen auf, hat jedoch eine Häufung bei älteren Menschen, sodass sich das mediane Erkrankungsalter bei 65-67 Jahren findet. Die Prognose ist mit einem mittleren Überleben unter 18 Monaten ungünstig.

Die Diagnosestellung beruht im Wesentlichen auf einem charakteristischem Immunphänotyp (CD123, TCL1, CD4, CD56, gegebenenfalls ergänzt durch CD303 und SpiB), der auch die Abstammung der Erkrankung von physiologischen plasmazytoiden dendritischen Zellen nahelegt (2). Dabei entspricht CD123 der alpha-Kette des Interleukin-3-Rezeptors und ist das therapeutische *target* von Tagraxofusp (3).

Die Behandlung der BPDCN richtet sich nach der Belastbarkeit des Patienten (Komorbiditäten, biologisches Alter, Fitness). Angestrebt wird eine systemische Therapie, die eine Induktionstherapie zum Erreichen einer Remission und eine Konsolidierungstherapie mit dem Ziel der Heilung umfasst. Nach lokal beschränkten Therapien (zB bei lokalisiertem kutanen Befall) kommt es regelhaft nach kurzer Zeit zu Rezidiven (1).

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Induktionstherapien eingesetzt, die für nicht-verwandte Erkrankungen, wie für die akute lymphatische Leukämie (ALL) oder die akute myeloische Leukämie (AML), etabliert wurden (1, 2, 4, 5). Induktionstherapien für ALL und AML sind intensive Polychemotherapien mit hoher Toxizitäts-bedingter Morbidität und Mortalität. Für AML-Induktionstherapien kann beispielsweise eine behandlungsbedingte Mortalität (treatment-related mortality TRM) von 10% angenommen werden (6), wesentlich beeinflusst durch Allgemeinzustand, Alter und Komorbiditäten. Diese intensiven Induktionstherapien machen lange und wiederholte stationäre Aufenthalte notwendig.

Ohne eine abschließende konsolidierende Therapie ist die erwartete Remissionsdauer kurz (1). Als konsolidierende Therapie wird eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) angestrebt (2, 4, 5, 7-9). Einen geeigneten Stammzellspender vorausgesetzt, sollte zuvor eine Remission der Erkrankung erreicht werden. Grundsätzlich wird der Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation durch die Zahl der Vortherapien, Remission der Erkrankung (erste komplette Remission, CR1), Allgemeinzustand (ECOG) und Komorbiditäten (HCT-CI, hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index) beeinflusst. Eine auf das chronologische Alter beschränkte Selektion geeigneter Patienten erfolgt nicht mehr.

Patienten, die nicht für eine intensive Induktionstherapie geeignet sind, wurden in der Vergangenheit in palliativer Intention mit zytoreduktiven Substanzen (Hydroxyurea, niedrig-dosiertes Cytarabin) mit geringer Toxizität, aber auch geringer Ansprechwahrscheinlichkeit und -dauer behandelt. Systematische Daten zu diesem Vorgehen liegen nicht vor.

Im Zeitraum von Mitte 2019 bis Mitte 2020 habe ich aufgrund einer ungewöhnlich Häufung drei Patienten mit BPDCN an unserem Zentrum (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Immunologie) behandelt. Ich möchte über die Charakteristika dieser Patienten und der Behandlung mit Tagraxofusp berichten, das zu diesem Zeitpunkt über ein *early access program* (EAP) verfügbar war.

Der erste Patient war ein 68-jähriger Herr mit einem isoliert kutanen Befall. Nach einer Resektion der Hautmanifestation kam es nach kurzer Zeit zu einem Lokalrezidiv. Aufgrund von Komorbiditäten (Adipositas, Nikotinabusus, Hypertonie, Schlafapnoe) war eine erhöhte TRM unter einer Induktionstherapie nach ALL- oder AML-Schema anzunehmen. Es erfolgte eine Therapie mit Tagraxofusp. An Tag 3 des 1. Zyklus kam es zu einem Leberwertanstieg und einer Gewichtszunahme im Sinne eines *capillary leak syndroms* (CLS). Protokollgerecht wurde die Therapie pausiert. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bildeten sich spontan und vollständig zurück. Nachdem nach klinischen Kriterien nach dem 1. Zyklus eine komplette Remission erreicht wurde, folgte die Evaluation für eine allogene Stammzelltransplantation. Aufgrund der geringen Toxizität der vorangegangenen Therapie und des konsekutiv guten Allgemeinzustandes konnte sie mit einer Dosis-reduzierten Konditionierung (reduced intensity conditioning RIC) erfolgen. Seither beobachten wir eine anhaltende Remission.

Der zweite Patient hatte seit über 15 Jahren die Diagnose einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), die seit zwei Jahren mit 5-Azacytidine (Vidaza®) therapiert wurde. Zum Zeitpunkt der zusätzlichen Diagnose einer kutan manifestierten und entstellenden BPDCN war er 80 Jahre alt. Aufgrund der vorbestehenden hämatologischen Neoplasie und des Wunsches des Patienten wurde keine intensive Therapie angestrebt. Unter der Therapie mit Tagraxofusp kam es zu einem transienten Ansprechen der kutanen Manifestationen, aufgrund einer Progression wurde sie zum Beginn des 3. Zyklus eingestellt. Für diese nicht-kurativ intendierte Therapie war es wichtig, dass keine unerwünschten Wirkungen auftraten, insbesondere keine, die die Lebensqualität des Patienten einschränkt hätten.

Der dritte, 63-jährige Patient hatte, bei verzögerter externer Diagnosefindung, zum Zeitpunkt der Vorstellung an unserem Zentrum eine fortgeschrittene Erkrankung mit kutanem, nodalen, hepatosplenischen und meningealem Befall. Bei ausgeprägtem Knochenmarkbefall bestand eine Panzytopenie. Aufgrund des meningealen Befalls erfolgte eine intrathekale Chemotherapie bis zur Remission. Bei hohem Remissionsdruck wurde parallel eine niedrig-dosierte Vorphasentherapie aus einem ALL-Protokoll appliziert. Bei Verfügbarkeit von Tagraxofusp wurde die Therapie mit dem 1. Zyklus fortgesetzt. An Tag 3 des 1. Zyklus war eine protokollgerechte Therapieunterbrechung bei gering-gradigem pulmonalem CLS notwendig. Das CLS bildete sich ohne Intervention vollständig zurück. Der 2. Zyklus konnte ohne Unterbrechung und ohne UAW appliziert werden. Im Anschluss wurde eine komplette Remission dokumentiert (bildmorphologisch mittels PET-CT, Knochenmarkhistologie, keine Hautbiopsie bei klinischem Ansprechen). Es folgte eine allogene Stammzelltransplantation mit Dosis-reduzierter Konditionierung. Bedauerlicherweise trat ein Jahr später ein Rezidiv der BPDCN auf, das rasch zum Tode führte.

Zusammenfassend kann ich berichten, dass die Therapien mit Tagraxofusp sehr gut durchführbar waren – die Kenntnis über den Umgang mit den bekannten UAW vorausgesetzt. Insbesondere im Vergleich zu den vormals gewählten Induktionstherapien für ALL oder AML erscheint die Toxizität deutlich geringer und setzt keine langen stationären Aufenthalte voraus.

Die Effektivität von Tagraxofusp bei meinen Patienten spiegelt die publizierten Daten wider (3). Zu betonen ist die beobachtete (und publizierte) kurze Zeit zum Therapieansprechen. Sie ermöglicht es einerseits, rasch zur konsolidierenden alloSCT voranzuschreiten und andererseits, bei fehlendem Ansprechen die Therapie früh wieder zu verlassen, um unnötige UAW zu vermeiden.

Aufgrund des günstigen Profils von Tagraxofusp ist es naheliegend, dass es häufiger gelingt Patienten zu einer allogenen Stammzelltransplantation mit Anspruch auf dauerhafte Heilung zu führen. Mit den zuvor verfügbaren Therapien wurde ein großer Teil der älteren Patienten als nicht Induktions-geeignet eingeschätzt und damit konnte keine kurativ-intendierte konsolidierende alloSCT folgen. Ein weiterer Teil der Patienten erleidet unter den ALL- und AML-Induktionstherapien relevante und anhaltende Toxizitäten, sodass als Folge dieser Toxizitäten keine alloSCT mehr durchgeführt werden kann.

Tagraxofusp ist eine *targeted therapy* mit hoher Effektivität und gut handhabbaren UAW für eine *orphan disease* mit hoher Mortalität und mit Manifestationen, die die Lebensqualität stark einschränken. Nach meinen persönlichen Erfahrungen und in Kenntnis der publizierten Daten halte ich es für sehr wichtig, dass uns Tagraxofusp zur Behandlung dieser Patienten zur Verfügung steht.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Kharfan-Dabaja, M. A., Lazarus, H. M., Nishihori, T., Mahfouz, R. A. & Hamadani, M. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **19**, 1006–1012 (2013).
2. Garnache-Ottou, F. *et al.* How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances* **3**, 4238–4251 (2019).
3. Pemmaraju, N. *et al.* Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med* **380**, 1628–1637 (2019).
4. Taylor, J. *et al.* Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood* **134**, 678–687 (2019).
5. Laribi, K. *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Advances* **4**, 4838–4848 (2020).
6. Walter, R. B. *et al.* Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 4417–4423 (2011).
7. Dietrich, S. *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasia (BPDC) in Elderly Patients: Results of a Treatment Algorithm Employing Allogeneic Stem Cell Transplantation with Moderately Reduced Conditioning Intensity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **17**, 1250–1254 (2011).
8. Roos-Weil, D. *et al.* Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **121**, 440–446 (2013).
9. Yun, S. *et al.* Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. *Blood Advances* **4**, 3435–3442 (2020).

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	6.10.2021
Stellungnahme zu	Tagraxofusp (Elzonris)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2021 eine Nutzenbewertung zu Tagraxofusp (Elzonris) von Stemline Therapeutics B.V. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tagraxofusp ist zugelassen als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Die Zulassung wurde von der EMA unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional circumstances) erteilt. In der zusammenfassenden Darstellung stellt die G-BA-Geschäftsstelle die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie deskriptiv dar. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren, mind. beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (Rate der Stammzelltransplantationen, Komplettremissionsrate, PFS) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie STML-401-0114 erhoben und definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Tagraxofusp bis zum Eintreten einer Progression und/oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, schloss das progressionsfreie Überleben die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation ein.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Daher wird die Erhebung der Krankheitsprogression dieser Bereiche als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Angesichts der vorliegenden Operationalisierung bestehen jedoch Zweifel, wie oben dargelegt, ob die Erhebung von Hautveränderungen anhand des Messinstrumentes mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um relevante Hautveränderungen abzubilden.</p> <p>Aus den genannten Gründen wird der Endpunkt PFS zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p> <p><i>Komplettremission (CR/CRc)</i></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Stufe 3 in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie (CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.</p> <p>Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant.</p> <p>Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der Kriterien von Cheson¹. Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.</p> <p>Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte</p>

¹ Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.</p> <p>Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.</p> <p>Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p> <p><i>Rate der Stammzelltransplantation</i></p> <p>In der Studie STML-401-0114 wurde die Rate der Stammzelltransplantation (SZT) definiert als die Anzahl und der Anteil</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet waren und diese erhielten.</p> <p>Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch ist die Erhebung des Endpunktes in der vorliegenden Studie mit Unsicherheiten behaftet. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich. Daher erscheint unklar, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden. Es wurde zudem im Rahmen der Studie nicht erfasst, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine Transplantation erhielt. Der Endpunkt Rate der Stammzelltransplantation wird daher lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	06.Oktober 2021
Stellungnahme zu	Tagraxofusp
Stellungnahme von	<p><i>Prof. Dr. Chalid Assaf</i></p> <p>Sprecher Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)</p> <p>Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie Leiter des HELIOS Onkologisches Zentrum (HOZ) Krefeld</p> <p>HELIOS Referenz- und Konsultationszentrum für kutane Lymphome</p> <p>Email: chalid.assaf@helios-kliniken.de Tel.: +49 2151 32 - 2881 Fax: +49 2151 32 - 2889</p> <p>Lutherplatz 40 - 47805 Krefeld</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <ul style="list-style-type: none">• Erstmals steht mittels des Diphtherietoxin-Interleukin-3 Fusionsproteins -Tagraxofusp (Elzonris)- die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie für diese hochaggressive Neoplasie, BDCN, zur Verfügung. Bei Tagraxofusp handelt es sich um ein rekombinant hergestelltes Fusionsprotein, bei dem die Rezeptorbindende Domäne des Diphtherietoxins durch IL-3 ersetzt ist. Das führt dazu, dass es selektiv an Zellen wirkt, die den IL-3-Rezeptor (CD123) exprimieren. Der Wirkmechanismus von Tagraxofusp beruht auf den Eigenschaften der beiden Proteine, aus denen es sich zusammensetzt: Der IL-3-Teil des Fusionsproteins bindet an CD123, woraufhin das Molekül endozytiert wird. In der Zelle wird das Toxin freigesetzt, das den Elongationsfaktors 2 und somit die Translation inhibiert. Durch die so ausgelöste irreversible Hemmung der Proteinbiosynthese geht die betroffene Zelle in die Apoptose über. (1,2).	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Medikament wirkt daher spezifisch bei BPDCN, da die bei dieser Krankheit entarteten Zellen CD123 überexprimieren und somit besonders anfällig gegenüber Tagraxofusp sind:</p> <p>Klinisch zeigt die Behandlung mit Tagraxofusp eine hohe Ansprechrate. In der bisher größten prospektiv konzipierte multizentrische, multizyklische klinische mit 84 Erwachsenen mit BPDCN (65 zuvor unbehandelte und 19 zuvor mit anderen Arzneimitteln behandelte Patienten) untersucht.</p> <p>Die Studie zeigte, dass 57 % (37 von 65) der zuvor unbehandelten Patienten nach der Behandlung mit Tagraxofusp keine Anzeichen einer Erkrankung oder minimale Hautbeteiligung aufwiesen. Darüber hinaus konnte etwa ein Drittel (21 von 65) dieser Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, was dazu beitrug, dass die Patienten länger überlebten (3).</p> <p>2. Einleitung</p>	

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. 1. Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie</p> <p>Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, kurz BPDCN, ist eine maligne hämatologische Erkrankung, bei der es zu einer klonalen Proliferation von unreifen Vorläuferzellen der plasmazytoiden dendritischen Zellen kommt (4).</p> <p>Die BPDCN ist eine seltene Erkrankung, deren genaue Inzidenz nicht bekannt ist und schätzungsweise weniger als 1% der hämatologischen Neoplasien ausmacht. Sie tritt bevorzugt bei Männern (M:F = 3,3:1) im 6. Lebensalter auf, kann aber prinzipiell in jedem Alter wie auch im Kindesalter auftreten (5,6,7).</p> <p>Klinisch zeigt sich eine Breite von möglichen Manifestation. So ist das Hautorgan am häufigsten betroffen mit Papeln, Plaques oder Tumoren, weswegen die Erkrankung früher auch als „hämatodermische Neoplasie“ bezeichnet wurde (8). Typisch ist, dass die Hautveränderungen meist eine hämorrhagische Komponente</p>	

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufweisen, wie z.B. purpuriform oder hämatomartig aussehen. Zu den ersten Anzeichen, die häufig auch erst im Verlauf auftreten, gehört auch eine Beteiligung des Knochenmarks (60–90 %), der Lymphknoten (50 %), der Milz (25 %) und der Leber (16 %). Meistens entwickelt sich letzten Endes eine fulminante leukämische Phase. Eine reine leukämische Präsentation tritt bei 7% der Patienten auf (4-9).</p> <p>2.2. Prognose der BDCN</p> <p>Die BPDCN ist meist eine hochmaligne Erkrankung mit aggressivem Verlauf, der Regel bei allen Patienten zu einer fulminanten leukämischen Phase führt. Initial zeigt sich häufig ein indolenter Verlauf, wo die meist die Hautveränderungen dominieren. Abhängig vom Ausmaß des Knochenmarksbefalls entstehen klinisch auffällige Zytopenien mit Blutungsneigung bei Thrombozytopenie, Müdigkeit bei Anämie und Infektanfälligkeit bei Leukozytopenie. Die Prognose ist</p>	

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bisher mit den vorhanden therapeutischen Möglichkeiten meist infaust mit einer mittleren Lebenserwartung von nur 12 bis 14 Monaten (4-9).</p> <p>2. 3. Therapie der BDCN</p> <p>Therapeutisch stehen für die Behandlung der BPDCN verschiedene Chemotherapieschemata, ggf. als Hochdosistherapie mit anschließender autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation, zur Verfügung (10,11,12). Erstmals steht mittels des Diphtherietoxin-Interleukin-3 Fusionsproteins -Tagraxofusp (Elzonris)- erstmals die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie für diese hochaggressive Neoplasie zur Verfügung.</p> <p>Klinisch zeigt die Behandlung mit Tagraxofusp eine hohe Ansprechrate. In der bisher größten prospektiv konzipierte multizentrische, multizyklische klinische mit 84 Erwachsenen mit BPDCN (65 zuvor</p>	

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unbehandelte und 19 zuvor mit anderen Arzneimitteln behandelte Patienten) untersucht.</p> <p>Die Studie zeigte, dass 57 % (37 von 65) der zuvor unbehandelten Patienten nach der Behandlung mit Tagraxofusp keine Anzeichen einer Erkrankung oder minimale Hautbeteiligung aufwiesen. Darüber hinaus konnte etwa ein Drittel (21 von 65) dieser Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, was dazu beitrug, dass die Patienten länger überlebten (3).</p> <p>3. Nutzenbewertung</p> <p>3. 1. Nutzen für den BPDCN Patienten</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tagraxofusp wirkt spezifisch bei BPDCN, da die bei dieser Krankheit entarteten Zellen immer CD123 überexprimieren und somit besonders anfällig gegenüber Tagraxofusp sind:</p> <p>Klinisch zeigt die Behandlung mit Tagraxofusp eine hohe Ansprechrate. In der bisher größten prospektiv konzipierte multizentrische, multizyklische klinische mit 84 Erwachsenen mit BPDCN (65 zuvor unbehandelte und 19 zuvor mit anderen Arzneimitteln behandelte Patienten) untersucht.</p> <p>Die Studie zeigte, dass 57 % (37 von 65) der zuvor unbehandelten Patienten nach der Behandlung mit Tagraxofusp keine Anzeichen einer Erkrankung oder minimale Hautbeteiligung aufwiesen. Darüber hinaus</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p><i>Komplettremission (CR/CRc)</i></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Stufe 3 in der Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konnte etwa ein Drittel (21 von 65) dieser Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, was dazu beitrug, dass die Patienten länger überlebten (1). Mit Tagraxofusp ist daher eine vielversprechende Therapie erstmals verfügbar, die primär im Rahmen der Erstlinientherapie BPCDN als Monotherapie eingesetzt werden kann.</p> <p>3. 2. Schaden für den Patienten</p> <p>In den Zulassungsstudien waren 18 Prozent der Patienten von einem Capillary Leak syndrom (CLS), bei der Blutplasma und Plasmaproteine infolge einer pathologischen Durchlässigkeit der Kapillargefäße ins Gewebe übertreten. In den allermeisten Fällen trat ein CLS während des ersten Behandlungszyklus mit Tagraxofusp auf. Kommt es zu dieser Nebenwirkung, muss die Behandlung auf jeden Fall unterbrochen</p>	<p>(CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.</p> <p>Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheits-symptomen ist patientenrelevant.</p> <p>Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der Kriterien von Cheson¹. Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.</p> <p>Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR</p>

¹ Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Sie kann aber, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, fortgesetzt werden.</p> <p>Weitere sehr häufige Nebenwirkungen sind Hypoalbuminämie, Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie, Übelkeit, Fatigue und Fieber. Häufig sind unter anderem schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Zytokinsturm und Tumorlysesyndrom (3).</p>	<p>oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.</p> <p>Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.</p> <p>Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p> <p><i>Rate der Stammzelltransplantation</i></p> <p>In der Studie STML-401-0114 wurde die Rate der Stammzelltransplantation (SZT) definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet waren und diese erhielten.</p> <p>Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. mSWAT</p> <p>Der mSWAT ist ein Untersuchungstool zur arztbasierten Beurteilung von Hautveränderungen bei kutanen Lymphomen. Er erfasst sowohl die Größe der befallenen Hautareale (quantitative Beurteilung) als auch die Art der Hautveränderungen (Patch, Plaque oder Tumor; qualitative Beurteilung). Aus den Befunden wird ein Punktwert errechnet, der von 0-400 reichen kann. Das Verfahren ist standardisiert und wird als Messmethode von der International Society of Cutaneous Lymphoma</p>	<p>Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch ist die Erhebung des Endpunktes in der vorliegenden Studie mit Unsicherheiten behaftet. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich. Daher erscheint unklar, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden. Es wurde zudem im Rahmen der Studie nicht erfasst, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine Transplantation erhielt. Der Endpunkt Rate der Stammzelltransplantation wird daher lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p><i>Zur Erhebung der Hautveränderungen mittels mSWAT</i></p> <p>Mit dem Krankheitsbild der BPDCN gehen äußerlich gut sichtbare, häufig schmerzende und / oder juckende Hautveränderungen einher, die eine Belastung für die betroffene Patientin/ den betroffenen Patienten darstellen. In Abhängigkeit von der Definition und Operationalisierung entsprechender Endpunkte, können Veränderungen der Haut grundsätzlich patientenrelevante Ergebnisse darstellen.</p> <p>Sowohl bei der Beurteilung der Komplettremission als auch des Progressionsfreien Überlebens fließt die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut ein. Diese erfolgte im Rahmen der Studie STML-401-0114 mittels des Modified Severity</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie European Organisation of Cancer Research and Treatment empfohlen (13). Analog hierzu wurde entsprechend der mSWAT in allen randomisierten Studien der letzten bei kutanen Lymphomen angewendet. Die Studiendaten sind damit erstmals seit 2009 vergleichbar.</p>	<p>Weighted Assessment Tools (mSWAT). Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte im Rahmen der Studie, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Zur Bewertung der Validität und Reliabilität in der vorliegenden Bewertungssituation fehlen jedoch Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) sowie zur Interrater-Reliabilität, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offen bleiben. Zudem wurde eine Quantifizierung der Hautveränderungen mittels des mSWAT zu jeder Hautmessung erst im Verlauf der Studie spezifiziert, weshalb unklar ist, inwiefern das Messvorgehen zwischen allen Stufen bzw. im gesamten Studienverlauf miteinander vergleichbar ist.</p> <p>Es besteht somit zum einen Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden und zum anderen, ob diesbezüglich in der vorliegenden Studie stringent objektive Messungen vorgelegen haben.</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Bewertung durch die ADO</p> <p>Tagroxofusp stellt ein neues, zielgerichtetes Medikament dar, das eine erhebliche Wirksamkeit bei unbehandelten Patienten mit BPCDN zeigt. In der bisher größten prospektive Studie bei BPCDN.</p> <p>Die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit von Tagroxofusp wurden in einer randomisierten, offenen, mehrstufigen Studie mit 65 zuvor unbehandelten BPCDN-Patienten untersucht. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus den Raten der kompletten Remission (CR), also einer vollständigen Rückbildung der Erkrankung, und der klinischen kompletten Remission (cCR), worunter eine CR mit residualer, nicht auf eine aktive Krankheit hinweisender Hautanomalie verstanden wurde.</p>	<p>Insgesamt liegen im Dossier keine adäquaten aggregierten Ergebnisse zum mSWAT vor, weshalb keine Ergebnisse zum mSWAT abgebildet werden können.</p> <p>Es wird auf die vorangegangene Kommentierung zur Nutzenbewertung verwiesen.</p>

Stellungnehmer: ADO, Prof. Assaf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dieser Endpunkt einer CR wurde bei 56,9 Prozent der Patienten erreicht. Damit stellt Tagraxofusp aus Sicht der ADO ein innovatives neues Medikament dar, das in der zugelassenen Indikation eine erhebliche Erweiterung unseres therapeutischen Arsenal darstellt.	

Literaturverzeichnis

1. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood* 2014;124:385-392.
2. Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies. *Biomark Res* 2014;2:4-4.
3. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, Rizzieri DA, Wang ES, Duvic M, Sloan JM, Spence S, Shemesh S, Brooks CL, Balser J, Bergstein I, Lancet JE, Kantarjian HM, Konopleva M. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628-1637
4. Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017:353-367.
5. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, Robson A, Cerroni L, Massone C, Kerl H, Rose C, Chott A, Chimenti S, Hallermann C, Petrella T, Wechsler J, Bagot M, Hummel M, Bullani-Kerl K, Bekkenk MW, Kempf W, Meijer CJ, Willemze R, Sterry W. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol*. 2007 ;60:981-9.
6. Petrella T, Meijer CJ, Dalac S, et al: TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:307-313.
7. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-1108.
8. Petrella T, Dalac S, Maynadie M, et al: CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Francais d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol*. 1999;23:137-146.
9. Martín-Martín L, López A, Vidriales B, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 2015;6:19204-19216.
- A.
10. Dietrich S, Andrulis M, Hegenbart U, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell transplantation with moderately reduced conditioning intensity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1250-1254.
11. Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *Br J Dermatol* 2010;162:74-79.
12. Blazejak C, Stranzenbach R, Gosman J, Gambichler T, Wehkamp U, Stendel S, Klemke CD, Wobser M, Olk J, Nicolay JP, Weyermann M, Stadler R, Assaf C. Clinical Outcomes of Advanced-Stage Cutaneous Lymphoma under Low-Dose Gemcitabine Treatment:

Real-Life Data from the German Cutaneous Lymphoma Network. *Dermatology* 2021 Sep 2;1-9. doi: 10.1159/000517830. Online ahead of print.

13. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-2607.

5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	6. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Tagraxofusp (Elzonris®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Tagraxofusp (Elzonris®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei der Blastischen Plasmazytoiden Dendritischen Zellneoplasie (BPDCN). Tagraxofusp ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit BPDCN. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zur Bewertung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dies ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei der BPDCN. Gleichzeitig ist Tagraxofusp das erste, ausschließlich für diese seltene Erkrankung zugelassene Arzneimittel. • Tagraxofusp ist ein Toxin-Konjugat und besteht als Fusionsprotein aus einer modifizierten IL3-Komponente gekoppelt an Diphtherie-Toxin. • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard bei geeigneten Patient*innen ist eine intensive Induktionstherapie wie 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei akuten Leukämien, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation, alternativ bei fehlendem Spender von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Standard bei nicht fitten Patient*innen ist eine Chemotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die offene, einarmige, in den USA durchgeführte Studie STML401-0114, in die nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patient*innen mit BPDCN aufgenommen wurden. • Tagraxofusp führte bei nicht vorbehandelten Patient*innen zu einer Rate kompletter Remissionen (CR) von 72%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 4,1 Monaten und einer Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten von 51,5%. • Zwischenzeitlich vorgestellte Daten einer Ausweitung der Studie auf 65 therapienaive Patient*innen mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen eine Gesamtansprechrage von 75% mit einer CR-Rate von 57%. Etwa die Hälfte der CR-Patient*innen erhielt eine konsolidierende Stammzelltransplantation. • Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im Grad 3/4 ist hoch. Sie erfordern vor allem beim ersten Zyklus eine stationäre Aufnahme und ein sorgfältiges Monitoring zur raschen Reaktion auf ein Capillary Leak Syndrom. Die folgenden Zyklen können ambulant appliziert werden. <p>Tagraxofusp stellt eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei der BPCDN um eine zielgerichtete Therapie dar. Es erzielt CR-Raten in der Erstlinientherapie wie intensive Polychemotherapien. Ob dadurch die Heilungschancen bei Patient*innen mit BPDCN erhöht werden, lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht abschließend beurteilen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine sehr seltene und meist aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie unreifer Vorläufer plasmazytoider dendritischer Zellen mit myeloischer</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und lymphatischer Prägung. Die vielfache Revision der Terminologie der Erkrankung (z.B. vormals <i>Blastisches NK-Zell Lymphom</i>) liegen in Kontroversen zur Ursprungszelle und bzgl. ihrer Einordnung in Klassifikationsschemata (aktuell: eigene Entität im Kapitel AML, WHO Klassifikation 2016) begründet.</p> <p>Die Inzidenz der BPDCN liegt bei 0,04 / 100.000 / Jahr [1, 2]. Sie tritt gehäuft bei Männern (3 bis 4 : 1) und mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 64 Jahren v.a. im höheren Lebensalter auf. Es besteht ein zweiter Altersgipfel bei Patient*innen <20 Jahren [1, 2, 3].</p> <p>Kutane singuläre oder multilokuläre, oft kontusiforme Läsionen stellen die häufigste Initialmanifestation dar. Meist liegt jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt oder wenig später eine rasch progrediente systemische Ausbreitung mit Krankheitsmanifestation in Knochenmark, peripherem Blut und Lymphknoten vor. Ausgehend von Pathogenesemodellen gemeinsamer Vorläuferzellaberrationen und variabler Differenzierungspotenz besteht eine enge histogenetische Beziehung der BPDCN zu koexistierenden oder im Verlauf auftretenden myeloischen Neoplasien wie z.B. CMML, MDS oder AML. Ein streng interdisziplinäres zügiges und akkurates diagnostisches Vorgehen zwischen Hämatologie/Onkologie, Dermatologie und Pathologie ist essenziell.</p> <p>Bei mittleren Gesamtüberlebenszeiten von <2 Jahren sind die therapeutischen Ergebnisse bisher sehr unbefriedigend.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die durch die Seltenheit und die häufigen Änderungen der Nomenklatur der Erkrankung bedingten Unsicherheiten haben in der Vergangenheit zu erheblichen Verzögerungen von im Median 4-6 Monate nach meist kutaner Erstmanifestation bis zur akkuraten histologischen Diagnose geführt.</p> <p>Die diagnostischen Maßnahmen und vor allem die Ausbreitungsdiagnostik stellen eine Kombination aus dem gängigen Vorgehen für akute Leukämien (Knochenmarkdiagnostik), aggressive Lymphome (z.B. CT) und Hautlymphome (z.B. mSWAT) dar.</p> <p>Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den charakteristischen Immunphänotyp anhand der Immunhistochemie und/oder Durchflusszytometrie des Haut- und Knochenmarkbiopsates (-aspirates) bzw.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>sonstigen betroffenen Gewebes. Das in der Regel zytomorphologisch monomorph blastär imponierende Infiltrat zeigt folgenden Immunphänotyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expression von mindestens vier der folgenden fünf Marker: CD123 (≈95%), CD4 (≈95%), CD56 (≈95%), TCL1 (≈90%), BDCA2 (≈90%) - Abwesenheit Linien-spezifischer Marker; das heißt keine Expression von pan-T Antigenen wie CD3; keine Expression von pan-B Antigenen wie CD79a, keine Expression von myeloisch / Prekursor-definierenden Markern wie Lysozym, Myeloperoxidase, CD14, CD11c. <p>Unbehandelt führt die BPDCN rasch zum Tod. Auch mit intensiven Therapien ist in den wenigen verfügbaren retrospektiven Fallserien ein unbefriedigendes medianes Gesamtüberleben (mOS) von 7-24 Monaten beschrieben [3, 4], welches bei älteren oder nicht intensiv behandelbaren Patient*innen noch deutlich kürzer ist.</p> <p>Nach Diagnosestellung einer BPDCN sollte eine Erstlinientherapie eingeleitet werden, auch wenn die verfügbaren Daten aktuell keine vergleichende Beurteilung einer sofortigen gegenüber einer verzögerten Therapieeinleitung zulassen. Aufgrund der Seltenheit und klinisch heterogenen Präsentation besteht für die BPDCN allerdings kein einheitlicher bzw. ausreichend Evidenz-basierter Behandlungsstandard. So wurden in einer retrospektiven Analyse von 59 in den USA behandelten BPDCN-Patient*innen 22 unterschiedliche Therapieregime eingesetzt [4]. Eine Zusammenstellung von Fallserien findet sich in Tabelle 2.</p>									
<p>Tabelle 2: Retrospektive Serien zur Erstlinientherapie in BPDCN</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1204 492 1300">Serie</th> <th data-bbox="504 1204 593 1300">N</th> <th data-bbox="604 1204 862 1300">Rate kompletter Remissionen</th> <th data-bbox="873 1204 1384 1300">Primäre Stammzelltransplantation erreicht (Allo- oder Auto-SZT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Serie	N	Rate kompletter Remissionen	Primäre Stammzelltransplantation erreicht (Allo- oder Auto-SZT)					
Serie	N	Rate kompletter Remissionen	Primäre Stammzelltransplantation erreicht (Allo- oder Auto-SZT)						

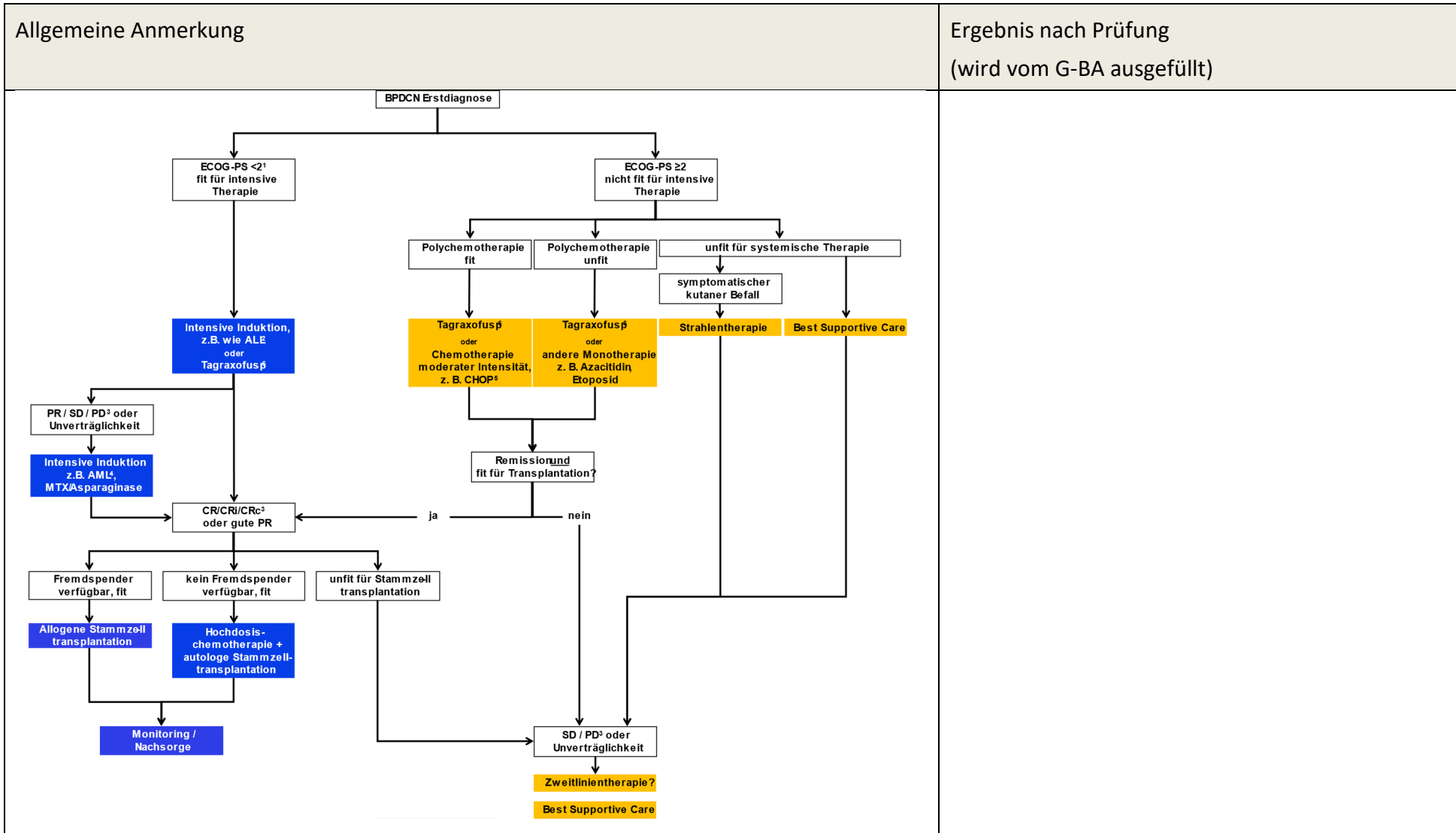
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Yun et al, 2020 [5]	42	- hyperCVAD 91% - CHOP 50% - Tagraxofusp 50%	Polychemotherapie: 52% Tagraxofusp: 25%	
Brüggen et al, 2020 [6]	37	nicht angegeben	30% (bzw. 69% aller Patient*innen nach 2008)	
Taylor et al, 2019 [4]	59	nicht angegeben	42%	
Garnache-Ottou, 2019 [3]	78	AML-like 68% ALL-like 79% Aspa-Mtx 75% CHOP-like 38%	44%	
Martin-Martin et al, 2015 [7]	46	55%	20% (der intensiv induzierten Patient*innen)	
Pagano et al, 2013 [8]	43	AML-like 30% ALL-like 67%	14%	
Dalle et al, 2010 [9]	47	47%	21%	
Reimer et al, 2004 [10]	97	CHOP-like 55% ALL-like 94%	11%	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf retrospektiven Auswertungen kommen bei jüngeren Patient*innen meist intensive Polychemotherapien z.B. analog aggressiver lymphatischer Malignome (Asparaginase plus Methotrexat, HyperCVAD oder analog ALL/LBL Protokoll) oder myeloischer Leukämien (z.B. Cytosin-arabinosid + Anthrazyklin) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) zum Einsatz. Nach erfolgreicher Durchführung einer potenziell kurativen alloSZT zeigt sich eine deutlich günstigere mediane Gesamtüberlebenszeit [3, 4, 5].</p> <p>Nach Analyse von 398 BPDCN-Patient*innen aus 75 weltweiten Zentren (wir gehen von einem Einschluss vieler der in Tabelle 2 angegeben Fälle aus) beobachtete eine internationale Autorengruppe die günstigsten Therapieergebnisse nach Einsatz intensiver „lymphatischer“ (ALL oder NHL) Regime gefolgt von einer SZT (allo- oder autoSZT) an [11]. Abbildung 1 fasst den derzeit empfohlenen Therapiealgorithmus unter Berücksichtigung des Patientenstatus zusammen.</p> <p>Abbildung 1: Therapie der Blastischen Plasmazytoiden Dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)</p>	

Stellungnehmer: DGHO



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Legende: — — — kurative Therapie — — — nicht-kurative Therapie</p> <p>¹ ALL – Akute lymphatische Leukämie; ² CR: Komplette Remission, CRI: Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Erholung, CRc: Klinische komplette Remission, PR: partielle Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: Progress; ⁴ Akute Myeloische Leukämie; ⁵ CHOP – Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n; ⁶ Zulassung nur für die Erstlinientherapie;</p> <p>Bei weniger intensiviert behandelbaren oder nicht transplantationsfähigen Patient*innen werden je nach Krankheitslast auch weniger intensive Chemotherapieregime (z.B. CHOP), Einzelsubstanzen wie Etoposid, Bendamustin, Azacitidin oder Venetoclax sowie ggf. eine Radiotherapie bei lokalisiertem Befall eingesetzt [3]. Allerdings besteht auch hier bei einzelnen Patient*innen mit gutem Ansprechen und Besserung des Allgemeinzustands die Option einer Stammzelltransplantation.</p> <p>Stimuliert durch das zunehmende Verständnis der biologischen Grundlagen der BPDCN kommen zunehmend auch zielgerichtete Substanzen zum Einsatz, hierzu gehört Tagraxofusp. Tagraxofusp ist ein Fusionsprotein aus Interleukin-3 und dem Diphtherie-Toxin. Es bindet spezifisch an CD123, einen auf BPDCN hochexprimierten Rezeptor.</p> <p>Daten klinischer Studien zu Tagraxofusp bei der BPDCN sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Tagraxofusp bei der Blastischen Plasmazytoiden Dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)</p> <table border="1" data-bbox="163 1155 1375 1390"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR Rate²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜLR⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>STML401-0114 [12], Dossier</td> <td>Erstlinie</td> <td>-</td> <td>Tagraxofusp</td> <td>29</td> <td>72⁵</td> <td>4,1</td> <td>51,5</td> </tr> <tr> <td>Pemmeraju⁶ [13]</td> <td>Erstlinie</td> <td>-</td> <td>Tagraxofusp</td> <td>65</td> <td>57⁵</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	PFÜ ³	ÜLR ⁴	STML401-0114 [12], Dossier	Erstlinie	-	Tagraxofusp	29	72 ⁵	4,1	51,5	Pemmeraju ⁶ [13]	Erstlinie	-	Tagraxofusp	65	57 ⁵			
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	PFÜ ³	ÜLR ⁴																		
STML401-0114 [12], Dossier	Erstlinie	-	Tagraxofusp	29	72 ⁵	4,1	51,5																		
Pemmeraju ⁶ [13]	Erstlinie	-	Tagraxofusp	65	57 ⁵																				

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen; PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Diese Auswertung umfasst auch die Patient*innen der Zulassungsstudie, siehe Anhang;</p> <p>Die Daten haben im Dezember 2018 zur Zulassung von Tagraxofusp durch die FDA für Kinder und Erwachsene unabhängig von der Therapielinie geführt. Für die EU wurde Tagraxofusp im November 2020 zugelassen, begrenzt auf die Erstlinientherapie von erwachsenen Patient*innen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tagraxofusp</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard bei fitten Patient*innen ist eine intensive Induktionstherapie nach dem Muster der Akuten Lymphatischen Leukämie, s. o.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie STML401-0114. Sie wurde von 2014 – 2020 an neun Zentren in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patient*innen. Die Patient*innen werden in Therapiezyklen von 5 Tagen behandelt, Wiederholung an Tag 21. In der Zulassungsstudie wurden im Median 5 Zyklen appliziert.</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 30. 6. 2019.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p>	Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient*innen mit BPDCN. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei nicht-vorbehandelten Patient*innen bei 51,5%. Zehn Patient*innen erhielten eine</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie STML-401-0114 operationalisiert als Zeit von der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	allogene Stammzelltransplantation, drei Patient*innen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation lag die Rate kompletter Remissionen bei 54%, in der Erstlinientherapie bei 72%. Eingeschlossen waren hier auch klinische, komplette Remissionen.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Tagraxofusp führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 4,1 Monaten.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie STML-401-0114 erhoben und definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Tagraxofusp bis zum Eintreten einer Progression und/oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, schloss das progressionsfreie Überleben die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation ein.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Daher wird die Erhebung der Krankheitsprogression dieser Bereiche als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Angesichts der vorliegenden Operationalisierung bestehen jedoch Zweifel, wie oben dargelegt, ob die Erhebung von Hautveränderungen anhand des Messinstrumentes mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um relevante Hautveränderungen abzubilden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus den genannten Gründen wird der Endpunkt PFS zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p> <p><i>Komplettremission (CR/CRc)</i></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Stufe 3 in der Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residueller Hautanomalie (CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.</p> <p>Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant.</p> <p>Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der Kriterien von Cheson¹. Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.</p> <p>Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der</p>

¹ Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.</p> <p>Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden nicht systematisch erhoben.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 87,1% der Patient*innen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (aller Schweregrade) waren: Anstieg der Transaminasen, Hypalbuminämie, Ödeme, Thrombozytopenie, Übelkeit, Fatigue, Fieber, Hyperglykämie, Schüttelfrost, Hypotonie, Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Anämie.</p> <p>Insbesondere das Capillary-Leak-Syndrom erfordert initial ein sorgfältiges Monitoring.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion auftraten, unabhängig von deren Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3</i></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist bei 22 (75,9 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 der Studie STML-401-0114 und bei 9 (69,2 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 3 aufgetreten. Zu den häufigsten UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 zählten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Bei 12 (41,4 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 und bei 4 (30,8 %) Patientinnen und Patienten in</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stufe 3 ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten.</p> <p>Als häufigste SUE sind zu nennen „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, sowie „Gefäßerkrankungen“.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (3,4 %) in Stufe 1-3 und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (7,7 %) in Stufe 3 trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>UE von besonderem klinischen Interesse traten bei nahezu 80 % der Studienteilnehmenden im SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>besonderem Interesse sind zu nennen: „Überempfindlichkeit“, „Kapillarlecksyndrom“, „Sehschärfe“ sowie „Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation“.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Tagraxofusp ist das erste Arzneimittel, das explizit für die Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie (BPDCN) zugelassen wurde. Die Zulassungsstudie umfasst Kinder und Erwachsene sowie vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patient*innen. Diesem Konzept ist die EMA nicht</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.</p>

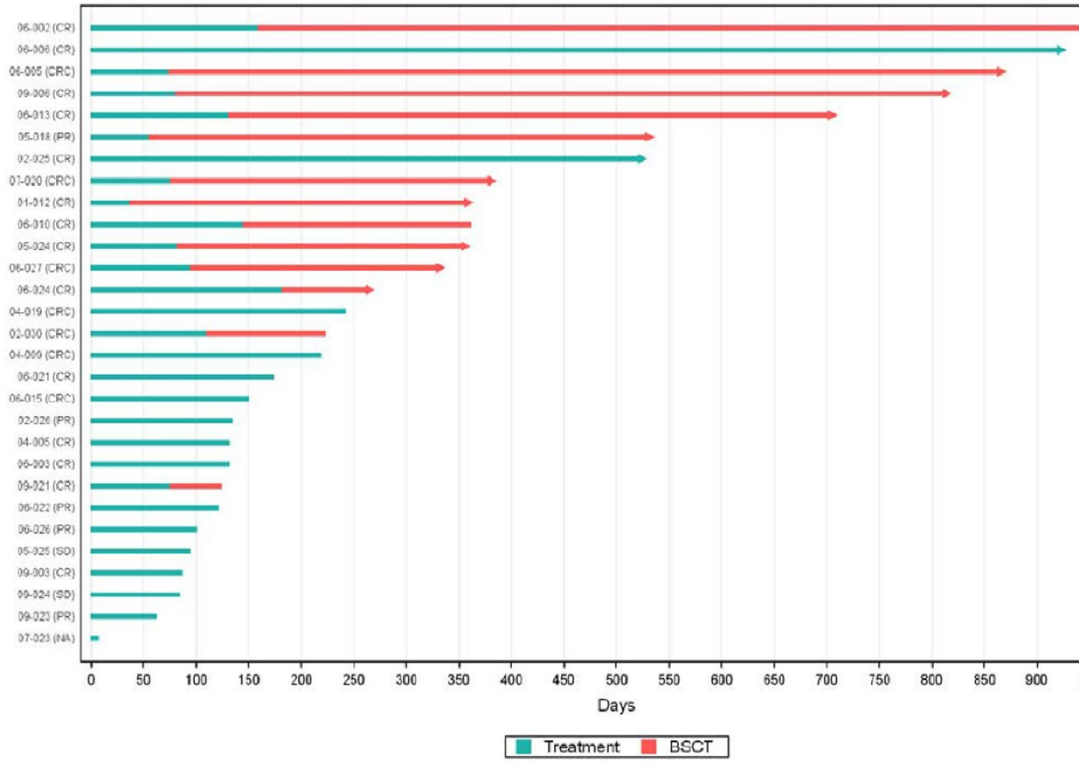
Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gefolgt und hat nach einem mehrjährigen Prozess die Zulassung auf Erwachsene und auf die Erstlinientherapie beschränkt.</p> <p>Tagraxofusp stellt eine Bereicherung des Therapieportfolios um eine zielgerichtete Therapie dar. Es erzielt CR Raten in der Erstlinientherapie wie intensive Polychemotherapien. Die Rate der Patient*innen, die nach Tagraxofusp in eine Stammzelltransplantation gehen, liegt mit 51% im Bereich dessen, was mit intensiven Polychemotherapien erreicht wird (42-52%). Ein besonderer Vorteil könnte im für die Krankheit typischen überwiegenden Segment der Patienten liegen, die primär nicht für eine intensive Induktionstherapie und/oder eine Stammzelltransplantation geeignet sind (60% der Patienten ≥ 65 Jahre). Hier erreicht ein Teil dieser Patienten lange Remissionsdauern. Bei 41% der CR-Patient*innen kann anschließend eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Ob dadurch die Heilungschancen bei Patient*innen mit BPDCN erhöht werden, lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht abschließend beurteilen.</p> <p>Unter dem Vorbehalt der insgesamt sehr schmalen Datenbasis sowohl für Tagraxofusp als auch für den bisherigen Standard, die (intensive) Polychemotherapie, erscheinen die Komplettremissionsraten nach Tagraxofusp und intensiver Chemotherapie in etwa vergleichbar. Auch der Anteil der Patient*innen, die nach Tagraxofusp in eine Stammzelltransplantation gehen, liegt im Bereich dessen, was mit intensiven Polychemotherapien erreicht wird. Da die Krankheitskontrolle entscheidende Voraussetzung für eine nachfolgende Stammzelltransplantation mit kurativer Zielsetzung ist, kommt dem Erreichen einer Remission eine große Bedeutung zu. Der Swimmer-Plot unterstreicht auch die Bedeutung der Stammzelltransplantation, vorzugsweise als allogene SZT, alternativ als autologe SZT nach Hochdosistherapie, siehe Abbildung 2.</p>	<p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 2: Überlebensdauer [Dossier]	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																										
	 <p>The chart displays the duration of two interventions: Treatment (teal) and BSCT (red). The x-axis represents the number of days, ranging from 0 to 900. The y-axis lists various studies. The legend indicates that teal bars represent 'Treatment' and red bars represent 'BSCT'.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study Identifier</th> <th>Treatment (Days)</th> <th>BSCT (Days)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>06-002 (CR)</td><td>150</td><td>850</td></tr> <tr><td>06-006 (CR)</td><td>900</td><td>0</td></tr> <tr><td>06-005 (CRC)</td><td>80</td><td>850</td></tr> <tr><td>09-006 (CR)</td><td>80</td><td>820</td></tr> <tr><td>06-013 (CR)</td><td>130</td><td>710</td></tr> <tr><td>05-018 (PR)</td><td>50</td><td>530</td></tr> <tr><td>02-025 (CR)</td><td>530</td><td>0</td></tr> <tr><td>01-020 (CRC)</td><td>80</td><td>380</td></tr> <tr><td>01-012 (CR)</td><td>80</td><td>360</td></tr> <tr><td>06-010 (CR)</td><td>150</td><td>360</td></tr> <tr><td>05-024 (CR)</td><td>80</td><td>360</td></tr> <tr><td>06-027 (CRC)</td><td>100</td><td>340</td></tr> <tr><td>06-024 (CR)</td><td>180</td><td>270</td></tr> <tr><td>04-019 (CRC)</td><td>240</td><td>0</td></tr> <tr><td>01-010 (CRC)</td><td>110</td><td>220</td></tr> <tr><td>04-009 (CRC)</td><td>220</td><td>0</td></tr> <tr><td>06-021 (CR)</td><td>180</td><td>0</td></tr> <tr><td>06-015 (CRC)</td><td>150</td><td>0</td></tr> <tr><td>02-026 (PR)</td><td>140</td><td>0</td></tr> <tr><td>04-005 (CR)</td><td>130</td><td>0</td></tr> <tr><td>04-003 (CR)</td><td>130</td><td>0</td></tr> <tr><td>09-021 (CR)</td><td>80</td><td>120</td></tr> <tr><td>06-022 (PR)</td><td>120</td><td>0</td></tr> <tr><td>06-026 (PR)</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>05-025 (SD)</td><td>90</td><td>0</td></tr> <tr><td>09-003 (CR)</td><td>80</td><td>0</td></tr> <tr><td>09-024 (SD)</td><td>80</td><td>0</td></tr> <tr><td>09-023 (PR)</td><td>60</td><td>0</td></tr> <tr><td>07-023 (HA)</td><td>10</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Study Identifier	Treatment (Days)	BSCT (Days)	06-002 (CR)	150	850	06-006 (CR)	900	0	06-005 (CRC)	80	850	09-006 (CR)	80	820	06-013 (CR)	130	710	05-018 (PR)	50	530	02-025 (CR)	530	0	01-020 (CRC)	80	380	01-012 (CR)	80	360	06-010 (CR)	150	360	05-024 (CR)	80	360	06-027 (CRC)	100	340	06-024 (CR)	180	270	04-019 (CRC)	240	0	01-010 (CRC)	110	220	04-009 (CRC)	220	0	06-021 (CR)	180	0	06-015 (CRC)	150	0	02-026 (PR)	140	0	04-005 (CR)	130	0	04-003 (CR)	130	0	09-021 (CR)	80	120	06-022 (PR)	120	0	06-026 (PR)	100	0	05-025 (SD)	90	0	09-003 (CR)	80	0	09-024 (SD)	80	0	09-023 (PR)	60	0	07-023 (HA)	10	0	
Study Identifier	Treatment (Days)	BSCT (Days)																																																																																										
06-002 (CR)	150	850																																																																																										
06-006 (CR)	900	0																																																																																										
06-005 (CRC)	80	850																																																																																										
09-006 (CR)	80	820																																																																																										
06-013 (CR)	130	710																																																																																										
05-018 (PR)	50	530																																																																																										
02-025 (CR)	530	0																																																																																										
01-020 (CRC)	80	380																																																																																										
01-012 (CR)	80	360																																																																																										
06-010 (CR)	150	360																																																																																										
05-024 (CR)	80	360																																																																																										
06-027 (CRC)	100	340																																																																																										
06-024 (CR)	180	270																																																																																										
04-019 (CRC)	240	0																																																																																										
01-010 (CRC)	110	220																																																																																										
04-009 (CRC)	220	0																																																																																										
06-021 (CR)	180	0																																																																																										
06-015 (CRC)	150	0																																																																																										
02-026 (PR)	140	0																																																																																										
04-005 (CR)	130	0																																																																																										
04-003 (CR)	130	0																																																																																										
09-021 (CR)	80	120																																																																																										
06-022 (PR)	120	0																																																																																										
06-026 (PR)	100	0																																																																																										
05-025 (SD)	90	0																																																																																										
09-003 (CR)	80	0																																																																																										
09-024 (SD)	80	0																																																																																										
09-023 (PR)	60	0																																																																																										
07-023 (HA)	10	0																																																																																										

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir sehen eine Indikation für den Einsatz von Tagraxofusp im kurativen Setting, d. h. bei Patient*innen, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, alternativ bei fehlendem Spender für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Hier ist Tagraxofusp eine Alternative zur intensiven Chemotherapie.</p> <p>Ein besonderer Vorteil könnte in diesem für die Krankheit typischen überwiegenden Segment der Patient*innen liegen, die primär nicht für eine intensive Induktionstherapie und/oder eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Hier erreicht ein Teil der nicht-transplantablen Patienten lange Remissionsdauern. In einem hohen Prozentsatz von älteren Patienten mit CR nach Tagraxofusp kann anschließend eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Ob dadurch die Heilungschancen bei Patient*innen mit BPDCN erhöht werden, lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht abschließend beurteilen.</p> <p>Die Nebenwirkungsrate von Tagraxofusp ist hoch. Sie erfordert vor allem beim ersten Zyklus eine stationäre Aufnahme und ein sorgfältiges Monitoring zur raschen Reaktion auf ein Capillary Leak Syndrom. Die folgenden Zyklen können ambulant appliziert werden. Patient*innen mit kardialer Vorerkrankung und niedriger Ejektionsfraktion waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.</p> <p>Trotz aller Unsicherheiten stellt Tagraxofusp eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei der BPDCN dar und könnte insbesondere bei Patient*innen, die sich primär nicht für eine intensive Polychemotherapie und/oder für eine konsolidierende Stammzelltransplantation eignen, die ansonsten sehr ungünstige Prognose verbessern.</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249> Herling M et al.: Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie (BPDCN). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, 2021 (in Vorbereitung). <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E: Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res* 75:21-23, 2018. DOI: [10.1016/j.leukres.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.08.014)
3. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S et al.: How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances* 3, 4238-4251, 2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000647
4. Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA et al.: Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood* 134, 678-687, 2019. DOI: 10.1182/blood.2019001144
5. Yun S, Chan O, Kerr D et al.: Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. *Blood Advances* 4, 3435-3442, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001875
6. Brüggén, MC, Valencak J, Stranzenbach et al.: Clinical diversity and treatment approaches to blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective multicentre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34, 1489-1495, 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16215>
7. Martín-Martín L, Lopez A, Vitriales B et al.: Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 6:19204-19216, 2015. DOI: [10.18632/oncotarget.4146](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4146)
8. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 98, 239-246, 2013. DOI:10.3324/haematol.2012.072645
9. Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *Brit J Dermatol* 162, 74-79, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09373.x> (2010).
10. Reimer P, Rüdiger T, Kraemer D et al.: What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant* 32: 637-646, 2003. DOI: [10.1038/sj.bmt.1704215](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704215)
11. Laribi K, Baugier de Materre A, Sobh M et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv* 4: 4838-4848, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002474
12. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL et al.: Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med* 380:, 1628-1637, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1815105

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tagraxofusp (D-667)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 14:01 Uhr bis 15:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH**:

Herr Dr. Lechner

Frau Dr. Häger

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Balsler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH**
(Simultanübersetzer):

Herr Sadrinna

Frau Tantsch

Angemeldete Teilnehmende für das **Universitätsklinikum Tübingen**:

Herr Dr. Wirths

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Assaf

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr PD Dr. Herling

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer vierten Anhörung des heutigen Tages zum Wirkstoff Tagraxofusp als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie. Es geht hier um die Stellungnahme zur Nutzenbewertung des Fachbereichs Medizin vom 15. September 2019. Sie werden sicher Herrn Professor Hecken vermissen. Er musste heute Morgen kurzfristig einen Termin wahrnehmen, deshalb übernehme ich seine Vertretung. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Zu diesem Wirkstoff haben eine schriftliche Stellungnahme eingereicht: Stemline Therapeutics Switzerland als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), das Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die ADO, dann als Vertreter der medizinischen Praxis Herr Dr. Wirths und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir ein Wortprotokoll führen, ist es unumgänglich, die Anwesenheit festzustellen. Das muss ich jetzt formal durchführen. Es sollten Herr Dr. Franz Lechner, Frau Dr. Michaela Häger, Frau Dr. Kirsten Herrmann und Frau Dr. Barbara Balser von Stemline zugeschaltet sein, dann Herr Kay Sadrinna und Frau Gisela Tantsch als Simultanübersetzer. Ist das richtig? Sind die beiden Simultanübersetzer da? Herr Kay Sadrinna und Frau Gisela Tantsch sind anwesend. Sehr gut, dann ist das auch festgestellt. Ebenso sollten anwesend sein Herr Dr. Wirths vom Universitätsklinikum Tübingen, Herr Professor Assaf von der ADO, Herr PD Dr. Herling sowie Herr Professor Wörmann von der DGHO und vom vfa Herr Dr. Rasch.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Wer wird die Stellungnahme zu Anfang abgeben? – Herr Dr. Lechner, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir heute im Namen von Stemline zu Ihnen sprechen können. Mein Name ist Franz Lechner, Geschäftsführer der DACH-Region Firma Stemline Therapeutics, die mittlerweile Teil der Menarini-Gruppe ist. Von Stemline sind mit mir in der Runde Frau Dr. Michaela Häger, Medizinische Direktorin, Frau Dr. Kirsten Hermann, Direktorin Market Access, und aus den USA zugeschaltet Frau Dr. Barbara Balser, Chief Scientific Officer der Firma Veristat; sie unterstützt uns in statistischen Fragen und spricht Englisch. Ihre Beiträge werden selbstverständlich für das Wortprotokoll ins Deutsche übersetzt.

Ich würde gerne im Folgenden auf die Erkrankung selbst eingehen, die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, kurz BPDCN, und die erste prospektive Studie mit dem Produkt Tagraxofusp in dieser Indikation. Die Erkrankung ist eine sehr seltene, aggressiv verlaufende Form von Blutkrebs mit rascher systemischer Ausbreitung. Wegen des Befalls des Knochenmarks sowie innerer Organe zeigen sich in circa 90 Prozent der Fälle auch kutane Manifestationen. Die Erkrankung wurde erstmals 2008 als Unterkategorie der AML und erst später, 2016, als eigenständige Entität in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Bislang gab es keinen Konsensus über die Behandlung der Erkrankung. Eine Vielfalt von kombinierten Polychemotherapien, tatsächlich in der Literatur mit über 20 beschrieben, wurde bislang empirisch und entlehnt aus anderen myeloischen und lymphatischen Erkrankungen eingesetzt. Tagraxofusp ist nun die erste und einzige Therapie in Deutschland, die seit 2021

spezifisch für die BPDCN zugelassen ist; konkret für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten.

Historische Daten legen nahe, dass die Überlebenszeit von Patienten, die sich nach erfolgreicher Komplettremission einer allogenen oder autologen Transplantation unterziehen, deutlich verlängert werden kann. Die Leitlinie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie empfiehlt daher die allogene Transplantation in erster kompletter Remission als Behandlungsziel bei BPDCN. In der Realität sind jedoch intensive Chemotherapien, die zur Remissionsinduktion und zur Überbrückung zur Transplantation eingesetzt werden, aufgrund ihrer meist hohen Toxizität eine recht begrenzte Option für diese Patienten. Diese sind durchschnittlich etwa 65 Jahre alt und leiden häufig an Begleiterkrankungen.

Tagraxofusp ist vom Wirkmechanismus her ein CD-123 gerichtetes Fusionsprotein. Basis für seine Zulassung ist eine einarmige Phase-I/II-Studie Stemline 401-0114. Diese Studie ist die einzige prospektive Studie, die jemals bei BPDCN durchgeführt und publiziert wurde. Diese Studie zeigt, dass mit Tagraxofusp als Monotherapie dieses Behandlungsziel, nämlich möglichst viele Patienten in kompletter Remission in eine Transplantation zu überführen, in hohem Maße erreicht werden konnte, nämlich bei fast der Hälfte aller untersuchten Patienten, die mit der zugelassenen Darreichung und Dosis behandelt wurden, die fachinformationskonforme Kohorte. Die meisten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Tagraxofusp traten im ersten Zyklus auf und kumulierten nicht in den Folgezyklen – ein Vorteil, der für die erzielte hohe Transplantationsrate sicher mitentscheidend war. Das mediane Alter dieser transplantierten Patienten lag in der Studie bei 65 Jahren, der älteste war 72.

Für die Studie wurde das Ansprechen erstmals neu definiert und das Kriterium klinische Komplettremission CRc eingeführt. CRc beschreibt eine komplette Remission bei residueller Hyperpigmentierung, ohne Anzeichen von Tumor. Entscheidend: Patienten mit einer CRc haben ein vergleichbares Behandlungsergebnis wie Patienten mit einer CR. Sowohl die Behörde FDA als auch die Behörde EMA bestätigen, dass CRc, das CR und CRc zusammen das maximal erreichbare therapeutische Ansprechen darstellen. Das Ansprechen erfolgte sehr schnell, in der Regel bereits nach einem bis zwei Behandlungszyklen.

Neben der Möglichkeit zur Transplantation ist auch die Reduktion der Krankheitslast der Haut unmittelbar patientenrelevant. In der Studie wurde dies durch die mSWAT-Methode erfasst. Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine Hautbeteiligung aufwiesen, erfuhren innerhalb weniger Zyklen eine deutliche Verbesserung des mSWAT-Scores bis hin zur vollständigen Auflösung der Hautläsionen im Verlauf der Therapie. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten in der Studie erreichte schließlich 26 Monate. Aus unserer Sicht verspricht Tagraxofusp neue Hoffnung für Patienten mit dieser aggressiv verlaufenden Erkrankung. Eine zielgerichtete Monotherapie, ein effektives schnelles Ansprechen, akzeptable, nicht kumulierende Nebenwirkungen resultierten in einer hohen Transplantationsrate – und dies im kurativen Ansatz. – In diesem Sinne freuen wir uns auf eine konstruktive Diskussion. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Lechner, für Ihren Vortrag. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf die hohe Nebenwirkungsrate von Tagraxofusp im Grad 3/4 ein, aber auch im Bewertungsbericht der EMA wird das Sicherheitsprofil kritisch diskutiert. Meine Frage deshalb: Welche Bedeutung hat derzeit das Sicherheitsprofil von Tagraxofusp hinsichtlich der Therapiewahl in der Versorgung? Wer kann dazu Ausführungen machen? – Bitte schön, Herr Dr. Wirths.

Herr Dr. Wirths (Universitätsklinikum Tübingen): Ich glaube, dass es sehr klug ist, die Toxizitäten im Vergleich zu den Therapien, die wir sonst zur Wahl haben, zu betrachten. Die Therapien, die wir sonst bei diesen Patienten eingesetzt haben, sind abgeleitet von der Behandlung von akuten lymphatischen und akut myeloischen Leukämien, manchmal von Lymphomen, wenn wir der Meinung waren, dass sich Patienten sonst nicht für eine

intensivere Therapie geeignet haben. Diese Therapien sind mit Abstand toxischer als das Nebenwirkungsprofil von Tagraxofusp, wobei wir einige Nebenwirkungen von Tagraxofusp auch vom klinischen Einsatz anderer Substanzen kennen, wie das Capillary-Leak-Syndrom, und wesentlich ist, dass man über diese Nebenwirkungen Bescheid weiß und weiß, wie man die Substanz an sich handhabt, indem man dann die Therapie unterbricht und die Substitution von Albumin und das Monitoring macht.

Aber ich glaube, dass es in der Relation zu den bislang verwendeten eher zufällig ausgewählten Therapien ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wirths. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Dr. Wirths hat schon ganz genau eingeführt, was wir in unserer Stellungnahme im Algorithmus aufgeführt haben. Das Ziel bei dieser sehr seltenen Erkrankung ist an erster Stelle die Heilung. Das, womit wir die Kuration nach unserem jetzigen Wissensstand am besten erreichen können, ist die allogene Stammzelltransplantation. Das heißt, eines der wichtigen Themen hier ist: Auf welchem Weg bekommen wir die Patienten in eine Situation, bei der eine allogene Stammzelltransplantation in kurativer Absicht möglich ist? Herr Dr. Wirths hat es genauso ausgeführt: Das sind Therapien der akuten Leukämie und vor allem der akuten lymphatischen Leukämie. Das haben wir jetzt nicht als Vergleich hier, aber da würden wir die Rate schwerer Nebenwirkungen bei minimal 99 Prozent ansetzen, wenn wir über Neutropenie, eine mit Neutrozytopenie, Thrombozytopenie sprechen. Alle Patienten erreichen diese schweren Nebenwirkungen, sonst sind diese Therapien nicht durchführbar. Insofern, genau, was eben gesagt worden ist, ist die Relation. Die andere Diskussion ist dann: Was machen wir mit den Patienten, die einen weniger hohen Therapieanspruch haben, die zum Beispiel sehr alt sind. Da ist es dann eine Abwägung. Ich würde im Moment sagen: Die Remissionsrate ist auch hoch durch Tagraxofusp im Verhältnis zu anderen, wenig niedrig dosierten Schemata, aber es ist eine individuelle Abwägung, was man dem Patienten in der jeweiligen Situation zumuten kann.

Vielleicht sollte ich noch kurz sagen, in welcher Situation wir sind, weil Sie sich vielleicht wundern, dass wir ein relativ buntes Expertenspektrum hier haben. Das Besondere ist, dass sich diese Krankheit initial häufig dermatologisch manifestiert und für uns die interdisziplinäre Kooperation hier ein sehr großes Thema ist, dass diese Patienten sehr frühzeitig durch die Kooperation und die Kommunikation, auch mit den Pathologen, identifiziert werden. Es gibt Statistiken, die zeigen, dass gerade bei der BPDCN die Zeit bis zur endgültigen Diagnose relativ lange dauert, weil die Krankheit so selten ist. Deshalb haben wir uns seitens der DGHO entschieden, trotz der sehr großen Seltenheit dieser Erkrankung eine eigene Leitlinie zu entwickeln, und der Erstautor ist Herr Privatdozent Herling, der hier als Experte anwesend ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Gibt es Fragen an den pU oder die Experten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Dr. Herling hat die Hand gehoben, aber im Chat kein X gemacht. Herr Dr. Herling gewöhnt sich noch an die Gepflogenheiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Es ist für mich etwas schwierig, das zu sehen. – Herr Dr. Herling, Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Ich stimme meinen beiden Kollegen vollkommen zu und möchte nur ergänzen, dass die sogenannte Awareness immer dann wie bei Tagraxofusp erhöht wird, wenn die Nebenwirkungen neuartig oder andersartig sind als die, die wir bisher kennen. Würde man aber in Absolutzahlen den bisherigen Standard Polychemotherapie intensiver Natur mit seiner Toxizitätsrate von 99,9 Prozent gegen die Toxizität von Tagraxofusp vergleichen, läge Tagraxofusp wesentlich günstiger. Jedoch hat Tagraxofusp, was mein Kollege, Herr Dr. Wirths, erwähnte, dieses Capillary-Leak-Syndrom, das man als Kliniker nicht so häufig sieht wie zum Beispiel die Neutropenien, die durch die Polychemotherapien induziert werden. Deshalb ist das Motto, beim Anwender die Awareness anzuheben. Das ist

erfolgt und erfolgt weiterhin. Kein Patient fängt ein Tagraxofusp an, ohne dass das behandelnde Team nicht eine Schulung zum Produkt durchlaufen hat, um diese etwaigen Nebenwirkungen abzufedern. Also, verglichen zum Standard ein eher günstiges Toxizitätsprofil.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Herling. – Herr Professor Assaf.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO): Ich habe meinen Kollegen nur hinzuzufügen: In Analogie zu dieser Substanz hatten wir in der Dermatoonkologie schon vor über zehn Jahren eine Substanz, die von der Struktur sehr ähnlich war. Da war das Diphtherietoxin gekoppelt statt mit den Interleukin-3-Rezeptor wie hier mit dem Interleukin-2-Rezeptor. Das Nebenwirkungsspektrum war sehr ähnlich. Mit Kenntnis dieses Nebenwirkungsspektrums und der Erarbeitung eines Managementplans war die Therapie dann so gut managbar, dass man sie rein im ambulanten dermatoonkologischen Setting durchführen konnte. Mit Kenntnis dieser Nebenwirkungen, wie bei anderen Medikamenten auch, lässt sich das so gut managen, dass man es a) in einem ambulanten Setting machen und b) die Therapie länger durchführen kann, sodass die Patienten mehr von der Effektivität der Therapie profitieren können, die hier doch sehr groß ist, als erste zielgerichtete Therapie überhaupt bei dieser Erkrankung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Jetzt hat sich Herr Dr. Jantschak von der KBV gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Experten. In der Studie wurden Transplantationsraten von ungefähr 50 Prozent erreicht. Da ist meine konkrete Frage, ob das Kollektiv, das in der Studie untersucht wurde, dem Versorgungsstandard entspricht und ob dieses Ergebnis tatsächlich im Bereich des Erwartbaren liegt, auch vor dem Hintergrund von historischen Daten. Es scheint eine große Fallserie zu geben, wo im Ergebnis Stammzelltransplantationen publiziert sind, allerdings nicht aus dem deutschen Versorgungskontext. Da ist meine Frage, wie das Ergebnis einzuordnen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer beantwortet das aus dem Kreis der Experten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Dr. Herling möchte das machen, ganz undemokratisch, wenn ich das so sagen darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann ist Herr Dr. Herling ganz undemokratisch dran. Bitte schön, Herr Dr. Herling.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Vielen Dank. – Man muss zunächst sagen, dass die klinische Realität und Studiendaten bekanntermaßen immer mal ein Stück weit auseinanderliegen. Es ist so, dass Sie einen nicht unerheblichen Teil der Patienten überhaupt nicht therapieren können, und die bilden Sie in einer derartigen Studie nicht ab, sondern es sind Patienten im fortgeschrittenen Alter, die nicht therapiefähig sind, wie Herr Professor Wörmann sagte, mit niedrigem Anspruch. Palliation ist hier das Motto, und die finden in dieser Studie zum Beispiel oder in der erwähnten großen Fallserie mit knapp 300 Fällen, die Sie gerade wahrscheinlich zitierten, keinen Eingang. Es waren immer nur Patienten analysiert, die wenigstens eine Art, wenngleich auch mild, von Therapie erhalten haben.

Der Anteil an Patienten, die mit klassischen Methoden, also Polychemotherapie, zu einer Transplantation, meist einer allogenen Stammzelltransplantation, gebracht werden können, liegt nach Einschätzung von Experten um die 30 bis 40 Prozent. Das liegt ein wenig unter der Zahl, die in der Studie angegeben ist. Deshalb finde ich die Zahl nicht unrealistisch, wahrscheinlich ist ein minimaler Selektionsbias drin, aber sie entspricht grob der Realität. Das heißt, wenn ein Patient mit einer BPDCN diagnostiziert wird, ist die Wahrscheinlichkeit ungefähr 30 bis 40 Prozent, dass es ein Transplantkandidat ist und demzufolge mit kurativem Ziel auch so intensiv primär induziert, also antherapiert wird, damit er zur Transplantation kommt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Herling. – Herr Dr. Jantschak, ist damit Ihre Frage beantwortet? – Okay. Dann ist Frau Kunz dran vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Kunz: Guten Tag! Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich wollte fragen, warum in der Studie die Lebensqualität nicht erhoben wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Häger.

Frau Dr. Häger (Stemline Therapeutics): Sehr geehrter Herr Zahn, vielen Dank für das Wort. – Wir hatten in der Studie verschiedene patientenrelevante Aspekte dokumentiert, unter anderem das Ausmaß der Hautläsionen mit dem bereits erwähnten mSWAT-Score und verschiedene Morbiditätsparameter wie Fatigue, Blutungen, Infektionen, um damit die Patientensituation abzubilden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Ist das die Beantwortung Ihrer Frage, Frau Kunz?

Frau Kunz: Ja, im Grunde wurde es so beantwortet, was abgedeckt wurde, aber nicht die Frage, warum die Lebensqualität im Speziellen nicht abgefragt wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Dr. Häger noch mal.

Frau Dr. Häger (Stemline Therapeutics): Frau Kunz, dazu kann ich gerne noch weiter ausführen. Wir haben in der bisherigen Studie, der 0114-Studie, keine spezifischen Fragebögen zur Lebensqualität, sondern die patientenrelevanten Aspekte über die gerade genannten Faktoren abgebildet. Spezifische Fragebögen zur Lebensqualität wurden hier bisher nicht verwendet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Häger. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Dr. Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf das Thema zurückkommen, bei welchen Patienten man dies hier einsetzt oder wo man sich für die Chemotherapie entscheiden würde. Das ist eine Frage an die Fachgesellschaft und an die Kliniker. Die Ansprechraten scheinen in einem ähnlichen Bereich zu liegen. Das kann man jetzt nur aus einem indirekten Vergleich ableiten, einen direkten gibt es nicht. Aber es scheint ähnlich zu sein. Bei welchen Patienten setzt man dann Tagraxofusp ein, auch vor dem Hintergrund, dass man bei den Patienten, die möglicherweise etwas schwächer sind, dennoch gegebenenfalls eine Stammzelltransplantation anstreben würde? Also nach welchen Kriterien entscheiden Sie das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet diese Frage? – Bitte schön, Herr Dr. Herling.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Wie Sie richtig erwähnten, gibt es Patientenkategorien. Die 30 bis 40 Prozent erwähnten jungen fitten oder alt fitten Patienten, die man einer Stammzelltransplantation zuführen kann, werden weiterhin, weil auch Standard, einer Polychemotherapie zugeführt. Das Ziel ist es, das zentrale Kernstück der Therapie zu erreichen, die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation. Da es keinen Head-to-Head-Vergleich Polychemotherapie versus Tagraxofusp gibt und die Polychemotherapie der langjährige bisherige Standard ist und Tagraxofusp in den bisher verfügbaren Daten nicht gezeigt hat, dass es in der Induktion der kompletten Remissionsraten um ein Vielfaches oder signifikant besser wäre, würden wir bei diesen jungen fitten Patienten weiterhin als erste Wahl die Polychemotherapie wählen.

Jedoch wissen wir aus dem klinischen Alltag, dass das a) nicht das Gros der Patienten ist und b) dass es immer mal wieder Chemotherapie-Versager gibt, die nicht auf die Polychemotherapie ansprechen, und Sie haben dann einen jungen, ansonsten fitten Patienten vor sich, der nun plötzlich nicht mehr zur potenziellen kurativen Transplantation kommen

sollte. Da wäre auch in diesem jungen fitten Patientenkollektiv Tagraxofusp eine Option, ihn dann doch noch zur allogenen Stammzelltransplantation zu bringen.

Zweite große Kategorie: Die Patienten, die durch die Erkrankung krank sind, in schlechtem Allgemeinzustand, demzufolge nicht unbedingt primär polychemotherapiefähig sind, aber eine Option brauchen, um zur potenziell kurativen Stammzelltransplantation zu kommen. Hier sehen wir auch Vorteile der in ihrem Toxizitätsprofil moderat bis mild einzuschätzenden Substanz Tagraxofusp, die Patienten ermöglicht, die nicht polychemotherapierbar sind, zur Transplantation zu gelangen.

Die dritte Kategorie von Patienten sind diejenigen, die man primär überhaupt nicht einer Polychemotherapie zuführen kann, die zwar nicht zur kurativen und Remission erhaltenden Stammzelltransplantation kommen sollen, aber die Anspruch auf Lebenszeitverlängerung bei guter Qualität haben. Auch hier stellt für uns Tagraxofusp nach aktueller Datenlage bezüglich Effizienz und Toxizität eine wertvolle therapeutische Option dar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Herling. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen, vielleicht noch ein wenig formalisierter darstellen. Wir haben in dem, was wir Ihnen als Leitlinienentwurf in die Stellungnahme hineingegeben haben – für die, die es nicht vor sich haben – ganz bewusst ein „Oder“ gesetzt. „Oder“ bedeutet für uns, dass es zwei legitime Optionen sind, die gleichwertig sind und die Entscheidungen individuell getroffen werden. Herr Dr. Herling hat gerade die Optionen dargestellt. Ich glaube – das ist die Erfahrung der letzten Jahre –, es wird auch von der Erfahrung der jeweiligen Zentren abhängen, wofür sie sich entscheiden. Je mehr Patienten mit einem neuen Präparat Erfahrung haben – Herr Professor Assaf hat das eben dargestellt –, umso mehr werden sie sich auf die neue Therapie einlassen können. Aber mangels einer direkt vergleichenden Studie haben wir ganz bewusst ein „Oder“ hineingesetzt. Wir dürfen hier vielleicht erwähnen, dass wir nicht so glücklich sind, dass die Zulassung nur für die Erstlinientherapie erfolgt ist. Die Situation, die Herr Dr. Herling gerade beschrieben hat, dass man einen Patienten hat, der auf die erste Therapie nicht anspricht, würde im Moment bedeuten, dass formal, da Tagraxofusp für die Zweitlinientherapie nicht zugelassen ist, das finden wir schwierig und auch bedauerlich. – Herr Zahn, wir hören Sie gerade nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist ganz schlecht, dass man mich nicht hört. – Frau Dr. Holtkamp hat eine Nachfrage, bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Meine Nachfrage bezog sich genau auf das, was Herr Professor Wörmann gerade ausgeführt hat; denn die erste Gruppe, die Herr Dr. Herling gerade beschrieben hat, wäre genau genommen dann nicht mehr Erstlinie.

Aber ich hätte noch eine zweite Frage, die ich vielleicht direkt stellen kann. Es ist bei diesen Patienten auch relativ – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Holtkamp, darf ich Sie unterbrechen? – Dann würde ich vorher dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Herr Dr. Lechner hat sich zu dem vorherigen Punkt gemeldet; wenn Sie einverstanden sind.

Frau Dr. Holtkamp: Selbstverständlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte etwas zum Alter der Patienten und der Repräsentativität in der Studie sagen. Das mittlere Alter in der Studie war 67 Jahre mit einer Spanne von 22 bis 84 Jahren. Wenn man das mit anderen Literaturstellen, mit anderen Fallsammlungen vergleicht, dann ist das sehr repräsentativ. Es gibt auch eine publizierte Studie von Brügggen et al., in die 37 Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz in einer Sammlung eingeführt und dort beschrieben wurden. Auch dort sind die Parameter aufgeführt und fast identisch zu denen, die wir hier in der Studie finden. – So viel zur Repräsentativität.

Vielleicht noch kurz zum Alter der Patienten und dem Ergebnis in den verschiedenen Altersgruppen: Hier muss ich allerdings vorausschicken, dass bei diesen kleinen Fallzahlen eine solche Subgruppenanalyse mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Man kann das vielleicht eher deskriptiv sehen. Aber wenn man sich die kompletten CR- und CRc-Raten bei den Patienten über und unter 65 Jahren anschaut, dann waren die sehr vergleichbar. Das Ansprechen in diesen Alterskategorien war sehr vergleichbar, sogar etwas höher bei den älteren Patienten, die Transplantationsraten, auch erstaunlich bei den älteren Patienten, bei 39 Prozent und den jüngeren bei 45 Prozent, also auch sehr vergleichbar. Auch, was die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen betrifft, sind diese in den verschiedenen Altersgruppen sehr vergleichbar. Deshalb würden wir es so sehen, dass Tagraxofusp wirklich eine valide Behandlungsoption für beide Altersgruppen verspricht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Lechner. – Nun zu Ihrer weiteren Frage, Frau Dr. Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Danke. – Diese Frage bezieht sich darauf, dass bei vielen dieser Patienten Begleitdiagnosen im Sinne von myeloischen Neoplasien wie CMML, MDS und AML bestehen. Frage an die Kliniker: Sehen Sie da einen Unterschied im Stellenwert dieser neuen Substanz, oder spielt das keine Rolle?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Herling.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Die aktuellen Daten geben es nicht her, ob man hier Unterschiede zwischen den Patienten feststellen kann, die im Vorfeld, parallel oder konsekutiv, also im Nachgang, mit einer myeloischen Neoplasie noch mal behaftet sind; denn wir wissen: In 20 bis 40 Prozent der Fälle der BPDCN ist dieses Phänomen vorhanden, deutet wahrscheinlich auf eine gemeinsame Histogenese, also Tumorzellabstammung, hin. Doch zum Trost sei gesagt: Auch MDS, CMML und AML exprimieren CD-123. Demzufolge ist es für uns als Kliniker primär erst einmal nicht so vordergründig, dass, wenn ich die BPDCN mit einer Substanz behandle, die als Zielstruktur diejenige hat, die auch der parallelen Neoplasie sozusagen zu eigen ist. Deshalb hätte ich da keine Bedenken, zumal es die Daten, wie gesagt, nicht hergeben, dass da Unterschiede vorliegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Wirths hat sich zu Wort gemeldet.

Herr Dr. Wirths (Universitätsklinikum Tübingen): Dem kann ich voll zustimmen. Der springende Punkt ist, dass wir bei diesen zugrunde liegenden myeloischen Neoplasien in der Regel eine allogene Stammzelltransplantation anstreben und auch da wieder die Frage ist, auf welchem Weg wir die meisten Patienten zur allogenen Stammzelltransplantation führen können und mit welcher Therapie wir das sozusagen netto von Wirksamkeit und den unerwünschten Wirkungen am ehesten schaffen. Da gibt es Neoplasien, da ist es nicht so essenziell, dass sie vorher in einer kompletten Remission sind. Bei der BPDCN wird man das fordern, bei akuten myeloischen Leukämien auch, aber bei den chronischen myeloischen Neoplasien würden wir auch akzeptieren, dass sie zum Zeitpunkt der Transplantation noch existent sind. Aber bei der BPDCN wäre wie bei anderen aggressiven myeloischen Neoplasien der Wunsch, dass sie vor einer Transplantation in der Remission sind. Das Ziel ist, das mit möglichst wenig Patienten zu erreichen, die im Sinne einer Toxizität und einem fehlenden Ansprechen verlorengehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wirths. – Eine Nachfrage von Frau Dr. Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, nur noch mal zu meinem Verständnis: Sie würden das dann sozusagen als „Zwei Fliegen mit einer Klappe“ ansehen, oder würde man für die andere Neoplasie noch zusätzlich etwas machen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Herling.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Hier würde ich sagen, das ist eine Einzelfallentscheidung. Das Faktum, dass Sie bei Erstdiagnose einer BPDCN schon Dysplasiezeichen im Knochenmark haben, ist bekannt. Es ist aber auch bekannt, dass, wenn Sie es polychemotherapieren oder mit Tagraxofusp therapieren, idealerweise beide, BPDCN und die zugrunde liegende Dysplasie oder beginnende myeloische Neoplasie, verschwinden. Wenn Sie dieses Szenario nicht konsolidieren, also den Therapieerfolg durch eine folgende Transplantation, allogene Stammzelltransplantation, sichern, kann es entweder im Rezidiv dazu kommen, dass die akute myeloische Leukämie, also das Myeloische, zuerst auftaucht oder die BPDCN. Beides stellt Sie dann vor Herausforderungen, aber in der Primärtherapie kann ich schon diesen Spruch „Zwei Fliegen mit einer Klappe“ teilen. Letztendlich ist da die Polychemotherapie unkritisch, im Sinne von: Sie unterscheidet nicht zwischen myeloischer Neoplasie und dem BPDCN. Oftmals werden auch Protokolle wie für myeloische Neoplasien angewendet und CD-123 ist auch auf diesen myeloischen dysblastischen Stammzellen exprimiert, würde also auch mit Tagraxofusp mittherapiert werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Herling. – Ich gehe jetzt in der Reihenfolge weiter, zunächst Herr Dr. Jantschak und dann für den Fachbereich Medizin Herr Mejda. – Zunächst Herr Dr. Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Professor Assaf. Er sprach davon, dass in der Behandlung dieser Patienten ein ähnlicher Wirkstoff eingesetzt wurde, ein Konjugat aus IL-2 und diesem Diphtherietoxin. Meine Frage ist, ob der Wirkstoff immer noch eingesetzt wird bzw. ob er in Deutschland erhältlich ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Assaf, Sie sind direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO): Die Substanz heißt Denileukin-Diftitox bzw. Ontak, damals von der Firma Eisai in den USA hergestellt. Sie wird seit zwei oder drei Jahren aufgrund von Produktionsproblemen nicht mehr hergestellt. Das ist aber, wie gesagt, bedingt durch ein Problem der Produktion in den Staaten, weshalb die Produktion eingestellt worden ist und damit leider eine wertvolle Substanz in der Zulassung für die kutanen T-Zell-Lymphome zurzeit nicht zur Verfügung steht, was aber auch wirksam war und eine recht hohe Ansprechrates hatte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann hat sich offensichtlich noch zu diesem Punkt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): 2014 wurde es schon vom Markt genommen. Wir haben jetzt neu ein Fusionsprotein für Haarzelleukämie, das Lumoxiti, was auch ein Problem hat, dass es am Pseudomonas-Toxin gekoppelt hat, mit exakt dieselben Nebenwirkungen. Also es liegt offensichtlich an diesem bakteriell abgeleiteten Toxin, was die Nebenwirkungen angeht und da geht es um das Management.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dazu vielleicht noch Frau Dr. Häger von Stemline. Bitte schön, Frau Dr. Häger.

Frau Dr. Häger (Stemline Therapeutics): Sehr gerne ergänze ich zu dem, was die Kollegen vorhin angesprochen haben, dass wir sehr intensive Schulungsmaßnahmen in die Wege geleitet haben, nicht nur, dass an alle Hämatologen in Deutschland Blaue-Hand-Briefe verschickt wurden, sondern dass wir auch, soweit das irgendwie möglich ist, alle behandelnden Ärzte, Klinikpersonal und Apotheker zum Capillary-Leak-Syndrom schulen. Zum jetzigen Zeitpunkt, seit der Zulassung in Deutschland, kann ich bestätigen, dass 100 Prozent der behandelnden Kliniken durch unser Team geschult wurden und dabei die Früherkennung ein ganz wesentlicher Faktor ist. Es gibt die AGÖB-Regel, die wir dazu definiert haben, bei der explizit die Frühsymptome angeschaut werden. Das AGÖB steht für Albumin, Gewicht, Ödeme und Blutdruck, das sind die Anzeichen, die frühzeitig auftreten können. Wenn man genau darauf achtet, hat man sozusagen die Chance, schwerwiegende Nebenwirkungen zu

verhindern. Das Management dieser Patienten ist uns besonders wichtig. Wie die Kollegen schon erwähnten, haben wir bisher an allen behandelnden Zentren intensive Schulungsmaßnahmen durchgeführt. – Dankeschön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Häger. – Jetzt vom Fachbereich Medizin des G-BA Herr Mejda. Bitte schön, Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Zahn. – Wir haben Rückfragen an den pharmazeutischen Unternehmer, unter anderem zum Gesamtüberleben, aber auch zu den Erhebungszeitpunkten. Sie hatten in der Stellungnahme zum Gesamtüberleben ausgeführt, dass Zensierungen zur letzten verfügbaren Bewertung stattfanden. Jedoch wird aus den eingereichten Unterlagen deutlich, dass der Überlebensstatus von mehreren Patienten zu den zuletzt angegebenen Untersuchungszeitpunkten unbekannt war. Daraus folgern wir, dass die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt davor, als sie noch sicher am Leben waren, zensiert wurden. Ist das korrekt? Könnten Sie uns bitte näher erläutern bzw. Unterlagen zu den Gründen nachreichen, warum der Überlebensstatus bei manchen Patienten zum letzten Untersuchungszeitpunkt unbekannt war?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer kann vom pU dazu Stellung nehmen? – Niemand? – Frau Dr. Balsler.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Hier spricht Barbara Balsler für Stemline. – Alle Patienten wurden bis zum Ende der Studie nachbeobachtet. Alle Patienten hatten entweder einen Sterbezeitpunkt oder wurden für zwei Jahre nach Ende der Studie nachbeobachtet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Balsler. – Herr Mejda, haben Sie weitere Fragen oder eine Nachfrage?

Herr Mejda: Eine Rückfrage zur eingereichten Unterlage, die Sie angeführt haben: Bei mindestens zwei Patienten war zum letzten Zeitpunkt explizit „unbekannt“ eingetragen. Gehen wir richtig in der Annahme, dass diese Angaben falsch sind, dass der Überlebensstatus zu diesem letzten Zeitpunkt in der Nachbeobachtung nicht „unbekannt“, sondern „am Leben“ war?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? Frau Dr. Balsler, bitte.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Ich denke, ich müsste mir die zwei Patienten näher ansehen. Ich denke, dass Patienten, die unbekannt sind, tatsächlich zensiert werden. Das heißt, sie würden früher zensiert sein als bei der letzten Überprüfung. Manche Patienten widerrufen ihre Zustimmung und sind dann lost to follow-up. Das heißt, die würden früher zensiert worden sein als in der letzten Untersuchung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Balsler. – Herr Mejda, Sie haben noch weitere Fragen?

Herr Mejda: Ja. Vielen Dank, Herr Zahn. – Dann kommen wir zu den Erhebungszeitpunkten des Ansprechens. Das wurde bereits in der Nutzenbewertung thematisiert und eine weitreichende Diskrepanz von den Erhebungszeitpunkten der einzelnen Kompartimente des Ansprechens deutlich. Wir haben diesbezüglich die Rückfrage: Worauf basierend entschieden wurde, welcher Erhebungszeitpunkt eines Kompartimentes mit welchem jeweils anderen Erhebungszeitpunkt der anderen Kompartimente herangezogen wird, um das Ansprechen zu bewerten? Liegen dazu Unterlagen vor, die Sie nachreichen können, oder wie schätzen Sie die Aussagekraft von Belastbarkeit der diesbezüglichen Ergebnisse ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mejda. – Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? Wer beantwortet das? – Frau Dr. Balsler.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Ich kann das beantworten. – Wie Sie gesagt haben, ja, es gab mehrere Kompartimente, wenn es um das Ansprechen geht.

Die Patienten mussten alle in Komplettremission sein, das heißt, wenn später bewertet wurde, wenn zum Beispiel das Knochenmark nach Haut bewertet wurde. Alle Krankheitskompartimente mussten eine Komplettremission aufweisen, das heißt, es war umfassend. Wenn sie zum Beispiel nur auf Haut, aber nicht auf Knochenmark eine Komplettremission gezeigt haben, dann wäre die tatsächliche Bewertung nach Ende, nach dem alle Fälle eine Komplettremission aufgezeigt hatten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Herr Mejda?

Herr Mejda: Leider nicht. Wir wollen darauf hinaus, dass die Erhebungszeitpunkte dieser einzelnen Kompartimente nicht immer übereinstimmten, tatsächlich eher in wenigen Fällen. Das heißt, für uns wäre relevant, welche Erhebungszeitpunkte der einzelnen Kompartimente zusammengezählt wurden. Ich kann gerne ein Beispiel, eines von vielen, nennen. Es gibt einen Patienten, zu dem liegen Untersuchungen zu zwei Kompartimenten bis über Zyklus 6 hinaus vor, jedoch ausschließlich eine einzige Computertomographie, nämlich zum Screening. Dennoch hat dieser Patient ein komplettes Ansprechen auf der Grundlage dessen gezeigt, was in der Stellungnahme übermittelt wurde. Galt also beispielsweise ein negatives Kompartimentergebnis in manchen Fällen bis zum Studienende?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mejda. – Wer reagiert darauf seitens des pU? – Frau Dr. Balsler.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Ich verstehe auf jeden Fall Ihre Frage. Patienten, die negativ für bestimmte viszerale Krankheiten bei Baseline waren, hatten ein Screening-CT, und die sind nicht nachverfolgt worden, außer es gab Beweise, dass eine invasive Bewertung nötig war, außer es gab Beweise für eine Progression. Das heißt, man hätte sie noch mal evaluieren müssen, aber Patienten wurden nachverfolgt während der Behandlung, und zwar weiterhin auf alle Krankheitsausdrücke von Baseline.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Balsler. – Ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie weitere Nachfragen, Herr Mejda?

Herr Mejda: Eine letzte Nachfrage, danke, Herr Zahn. – Verstehen wir es also richtig, dass nicht alle Kompartimente durchgehend von Anfang bis Ende der Studie erhoben wurden und letztendlich nur bis zum Behandlungsabbruch dies in die Auswertung einging, wenn es denn erhoben wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Vielleicht Frau Dr. Balsler noch mal.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Vielen Dank. – Patienten, die angesprochen haben – alle sechs Wochen wurden diese Patienten nach Ende der Behandlung nachbeobachtet, mit anderen Worten: sie wurden nach dem Ende der Therapie nachbeobachtet, und sie wurden auch während der Stammzelltransplantation nachverfolgt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Lechner, Sie hatten sich auch zu diesem Komplex gemeldet.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Wenn ich vielleicht hinzufügen darf: Ich glaube, das sind sehr wichtige und spezifische Fragen. Wenn hier Bedarf besteht, können wir selbstverständlich diese Fragen auch entsprechend beantworten und Informationen nachreichen. Ich glaube, wir können wahrscheinlich dem Wortprotokoll in Kürze entnehmen, was das genau für Fragen waren, und werden versuchen, das noch nachzureichen und zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das wäre gut. Sie müssen nur zusehen, dass es sehr schnell gehen muss. Bis Freitag, genauer gesagt, müsste das beim G-BA sein. – Gibt es weitere Nachfragen? – Frau Dr. Holtkamp hat noch zwei Fragen. Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe heute sehr viele Fragen; ich bitte um Nachsicht. Mich interessiert einmal – an den pU – die Frage nach dem Studienprogramm. Planen Sie noch etwas an direkten Vergleichen oder auch für den Rückfall oder für Kinder?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Dr. Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank für die Frage. – Es sind weitere klinische Studien mit Tagraxofusp geplant bzw. wir rekrutieren bereits. Wir können aber zum jetzigen Zeitpunkt die Frage nicht beantworten. Es ist auch nicht abzuschätzen, wann diese Studien enden werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Holtkamp, Sie hatten noch eine zweite Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Die zweite Frage bezieht sich auf den Themenkomplex Lebensqualität. Da haben wir leider keine Daten aus dieser doch relativ frühen kleinen Studie. Das ist aber eher aus Patientensicht ein besonders relevantes Thema. Deshalb wollte ich die Kliniker nach ihrer Einschätzung fragen. Selbstverständlich ersetzt das keine Daten, aber wie ist Ihr Eindruck zu der Lebensqualität bei diesen Patienten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Wirths.

Herr Dr. Wirths (Universitätsklinikum Tübingen): Ich glaube, der eine Punkt, den man machen muss, ist, dass die Lebensqualität erkrankungsbedingt durch diese entstellenden Hautmanifestationen sehr stark eingeschränkt sein kann und zweitens die Eigenschaft der Erkrankung, dass sie in der Regel sehr rasch systemischen Befall macht, das heißt Zytopenien verursacht, Organdysfunktionen, ZNS-Befall, und dass die Behandlungen, die wir anbieten können, in der Alternative sozusagen ein sehr breites Spektrum sind, dass, wenn man die behandlungsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität betrachtet, die Polychemotherapie und die intensiven Induktionschemotherapien für ALL und AML schwerwiegendste Eingriffe in die Lebensqualität bedeuten und auch die Alternativen, die wir haben, wenn wir sagen: Wir möchten einen Patienten eigentlich nur mild oder dosisreduziert behandeln, immer noch bedeuten, dass häufige Arztkontakte notwendig sind. Wir würden nach unserer Einschätzung sagen, dass die Lebensqualität mit Tagraxofusp dadurch, dass wir mit viel weniger stationären Aufenthalten rechnen – egal, welchen Patienten wir betrachten und gleichzeitig, wenn wir das mit einer milderer Therapie, mit einem höheren Ansprechen vergleichen – erwarten würden, dass die Lebensqualität netto höher ist. Aber das ist das Problem, dass wir mit diesen ganzen retrospektiven Daten, die wir haben, zu denen wir auch keinerlei Lebensqualitätsinformation haben, auf unsere klinische Erfahrung zurückgreifen und Analogieschlüsse treffen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wirths. – Frau Dr. Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine ganz kleine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben unter anderem Ergebnisse zu drei Datenschnitten zur Dossierbewertung eingereicht. Waren diese drei Datenschnitte präspezifiziert? Könnten Sie das beantworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Balsler.

Frau Dr. Balsler (Stemline Therapeutics) (Simultanübersetzung): Tatsächlich gab es verschiedene Datenschnitte, die zugeführt wurden, das primäre – und die primären Wirksamkeits- – Während der Überprüfung durch die EMA wurde darum gebeten, dass zusätzliche Datenschnitte veröffentlicht werden müssten. Es wurde außerdem darum gebeten, dass zusätzliche Daten für die Sicherheit übermittelt werden sollten. Also alle drei Datenschnitte wurden übermittelt wie die EMA es gewünscht hatte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann hat sich als Nächster Herr Dr. Jantschak gemeldet. Bitte, Herr Dr. Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Wörmann hat vorhin das Stichwort „bakterielles Toxin“ gegeben. Wir haben hier ein Diphtherietoxin vorliegen. Gibt es Probleme mit möglichen Auffrischimpfungen gegen Diphtherie? Vielleicht können auch die Fachgesellschaften dazu etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Zunächst Herr Dr. Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Dr. Jantschak, für diese Frage. – Ich kann Ihnen wenig zu Problemen mit Auffrischimpfungen sagen, aber was wir wissen, ist, dass alle Patienten in der Studie nach Verabreichung von Tagraxofusp tatsächlich einen erhöhten Antikörpertiter gegen das Diphtherietoxin aufwiesen. Spätestens im zweiten Zyklus war dann der Spitzentiter erreicht. Es gibt aber frühe klinische Studien zu dieser Substanz, die zeigen, dass der Antikörpertiter gegen das Diphtherietoxin nicht mit dem Pharmakokinetikverhalten, nicht mit der Antitumoraktivität und auch nicht mit der Toxizität korreliert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Lechner. – Will jemand von den Fachgesellschaften dazu ergänzend etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu kann ich zumindest ergänzen, dass sich die Impfung in der Tat – Herr Dr. Jantschak, das haben Sie genau richtig aufgenommen – gegen das Toxin richtet, also nicht gegen das Oberflächenantigen, sondern wirklich gegen das Toxin. Insofern, glaube ich, ist die Fragestellung naheliegend. Wir haben es bisher nicht im Spektrum drin, und wir haben im Rahmen dieser Leitlinienvorbereitung auch sehr weit mit Kollegen gesprochen. Bisher sind da keine negativen Erfahrungen aufgefallen. Aber, ich glaube, das werden wir weiter beobachten müssen und wirklich schauen. Was sich ein wenig überlappt, ist, dass wir hier schon etwas Neues haben, wenn die Patienten allogene transplantiert werden, die Langzeitüberleber, für die dann eine neue Diphtherieimpfung infrage kommt. Das sind auch wieder die mit dem neuen Immunsystem. Insofern wird das, glaube ich, eine schwierige und sehr komplexe Situation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Weitere Fragen? – Frau Dr. Holtkamp, bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe gesehen, dass sich Herr Professor Assaf auch auf meine Frage gemeldet hatte. Er war aber nicht zum Zug gekommen. Deshalb wollte ich nur nachfragen: Hätten Sie noch etwas zu ergänzen gehabt, oder hatte sich das erledigt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wenn ich Herrn Professor Assaf übersehen habe, dann tut mir das ausgesprochen leid, aber ich bin hier ganz alleine und kann das manchmal nicht alles überblicken. – Herr Professor Assaf, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Assaf (ADO): Ich glaube, Sie überblicken das schon ganz gut. Danke. – Ich wollte zum Thema Lebensqualität noch etwas sagen, gerade von der dermatologischen Seite. Wir machen viel mit kutanem Lymphom. Frau Dr. Holtkamp weiß das, wir haben auch schon zusammengearbeitet. Wenn ich das mit dieser Erkrankung vergleiche, ist diese wesentlich aggressiver. Wenn jemand bei dem kutanen Lymphom einen einzelnen Knoten hat, ist das eine wahnsinnig große Einschränkung für den Patienten, weil er den sieht. Aber bei dieser plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie sind das multiple Knoten, die blutig-hämorrhagisch aussehen, die sich innerhalb einer Woche mehr als verdoppeln können. Das allein ist schon eine wahnsinnige Einschränkung für den Patienten.

Es ist nicht unüblich, dass diese Patienten irgendetwas zwischen 30 und über 100 Knoten haben, die innerhalb weniger Tage aufschließen, wobei der Patient nur zuschauen kann. Es ist schon eine dramatisch rapide Entwicklung, die psychisch belastet, die mit Juckreiz, Schmerzen einhergehen kann, weil die Infiltrate oberflächlich sind und die periphere Nervenendigung reizen können. Dazu kommen die ganzen hämatologischen Nebenbaustellen, die durch die Verdrängung des Knochenmarks früher oder später im Verlauf bei fast allen Patienten entstehen, unabhängig davon, ob die am Anfang viele Knoten hatten oder nicht. Dann ist es

eine Therapie, die zielgerichtet ist und die nach wenigen ein, zwei Infusionen einen genauso schnellen Rückgang verzeichnen kann, alleine schon eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Symptome wirklich dezidiert aufgenommen worden sind. Aber dadurch, dass die Wirkung so schnell eintritt, ist die Verbesserung der Gesamtsituation des Patienten einschließlich seiner Psyche schnell deutlich besser.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Assaf. – Herr Dr. Herling hat sich dazu auch gemeldet.

Herr PD Dr. Herling (DGHO): Ja, noch eine kleine, aber vielleicht nicht ganz unwichtige Ergänzung, weil sich der Kreis noch mal zurück zur initialen Frage schließen könnte, warum der pU nicht viel mehr Wert auf Lebensqualität und Erhebung von Lebensqualität gelegt hat. Es gibt die Extremform der kutanen T-Zell-Lymphome, das Sézary-Syndrom und Mycosis fungoides, wo die Patienten extremst durch Symptomlast geplagt sind, Juckreiz, Entstellungen und die Folgen von Superinfektionen. Dieses Ausmaß erreicht die BPDCN nicht. Das wollte ich nur klarstellen, weil es sich dann sicher schon ganz natürlicherweise ergäbe, dass eine jegliche interventionelle Studie in dieser Entität fast schon obligatorische Lebensqualitätsbögen beinhalten würde. Soweit würde ich in der BPDCN nicht gehen. Hier liegt meiner Erfahrung nach eine Symptomlast vor, die etwas höher ist als die einer akuten lymphatischen oder einer akuten myeloischen Leukämie durch die hämatologischen Einschränkungen – Knochenmarksinsuffizienz allen voran – und dazu kommt die psychologische Komponente durch die sehr offensichtlichen Hautläsionen, die aber per se nicht in ihrer Symptomatik heranreichen – Juckreiz usw. – wie an die klassischen kutanen T-Zell-Lymphome.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Herling. – Jetzt hat sich Herr Mejda vom Fachbereich Medizin noch mal gemeldet. Herr Mejda, bitte schön.

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich fasse mich aufgrund der Zeit kurz. Unsere Frage geht auch an die Kliniker. Sie hatten vorhin schon zur Repräsentativität ausgeführt, da hatten wir die Rückfrage zu der vorliegenden Studie. Da war ein Ausschlusskriterium eine aktive oder eine vermutete Leukämie im zentralen Nervensystem und gemäß EMA-Berichte lag kürzlich eine Studie vor, wo bei BPDCN-Patientinnen und -Patienten bei etwa 60 Prozent eine ZNS-Beteiligung auch ohne neurologische Symptome vorlag. Wie würden Sie das hinsichtlich der Repräsentativität der Studie einschätzen? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mejda. – Wer beantwortet das? – Herr Dr. Wirths, bitte schön.

Herr Dr. Wirths (Universitätsklinikum Tübingen): Ich glaube, dass die Studie da repräsentativ ist. Der Punkt ist, dass wir bei all diesen Patienten anhaltslos eine Lipomdiagnostik machen und dadurch, dass der Phänotyp dieser Erkrankung recht gut beschrieben ist, das auch mit einer sehr hohen Sensitivität untersuchen können. Ich kann gut verstehen, dass die Kollegen als Ausschlusskriterium gewählt haben, dass man einen offensichtlichen Befall des zentralen Nervensystems nicht mit einschließt, weil wir den separat behandeln. Das heißt, man hätte in die Studie von Anfang an dann irgendwie einen Teil mit hineinnehmen müssen, wie man diesen Befall separat behandelt. Wir haben in unserer Erfahrung Patienten, die einen symptomatischen und asymptomatischen Befall haben. Behandelt wird er typischerweise mit intrathekalen, in den Liquor hineingegebener Chemotherapie mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit des Ansprechens. Das widerspricht nicht der Notwendigkeit, dann eine Systemtherapie zu machen, und führt in der Regel auch nicht zu einer Erhöhung der Toxizität. Aber ich verstehe das gut, dass man das in der Studie nicht von Anfang an mit eingeschlossen hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wirths. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, in Rückschau zu dieser guten Stunde noch einmal Stellung zu nehmen. Das machen wahrscheinlich Sie wieder, Herr Dr. Lechner. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Zahn, dass ich das zusammenfassen darf. Zunächst an alle Anwesenden: Vielen Dank für die gute Diskussion.

Ich würde gerne noch einmal herausstellen, dass Tagraxofusp die erste Therapie ist, die wirklich prospektiv geprüft und zugelassen wurde. Bislang gab es nur retrospektive Fallsammlungen. Die Substanz zeigt als Monotherapie ein schnelles, effektives Ansprechen. Wichtig ist auch, herauszustellen, dass Patienten mit einer klinischen Komplettremission CRc ein vergleichbares Behandlungsergebnis hatten wie Patienten mit einer CR. Wenn man sich die Nebenwirkungen anschaut, und das wurde eben diskutiert, sind die akzeptabel und vor allen Dingen nicht kumulativ. Das hat am Ende fast der Hälfte der eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit gebracht, in eine Stammzelltransplantation mit potenziell kurativem Ansatz überführt zu werden. Was aus unserer Sicht auch hervorgehoben werden sollte, ist, dass sowohl das Ansprechen – vor allem im Hinblick auf die Hautläsionen, wie vorhin diskutiert wurde – gemessen durch den mSWAT, sowie die Transplantationsrate unmittelbar patientenrelevant sind. Ein Punkt noch: Die transplantierten Patienten hatten ein medianes Alter von 65 Jahren. Wenn man bedenkt, dass diese Option bislang eher jüngeren, fitteren Patienten offen war, ist das doch ein sehr vielversprechendes Ergebnis.

Und vielleicht zuletzt: Wenn man die klinische und regulatorische Sicht hat, dann sollte Tagraxofusp derzeit die bevorzugte Option für erwachsene Patienten sein, sowohl für die jüngeren als auch die älteren in der ersten Behandlungslinie. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Lechner, für diese Zusammenfassung. Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken, die sich beteiligt haben, ganz besonders bei den Klinikern, für diese Stunde der Diskussion. Sie dürfen sicher sein, dass all das, was Sie gesagt haben, in die weiteren Beratungen einfließt. – Alle, die noch eine weitere Anhörung mitmachen, bitte ich, sich sofort wieder einzuwählen, weil wir in drei Minuten mit der nächsten Anhörung fortsetzen wollen. Bei allen anderen bedanke ich mich nochmals ganz herzlich und wünsche Ihnen einen schönen Tag. Und, wie man in Hamburg sagt: tschüss!

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr