



## 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



**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 Balsler 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 Balsler, 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 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 CR<sub>c</sub> eingeführt. CR<sub>c</sub> beschreibt eine komplette Remission bei residueller Hyperpigmentierung, ohne Anzeichen von Tumor. Entscheidend: Patienten mit einer CR<sub>c</sub> haben ein vergleichbares Behandlungsergebnis wie Patienten mit einer CR. Sowohl die Behörde FDA als auch die Behörde EMA bestätigen, dass CR<sub>c</sub>, das CR und CR<sub>c</sub> 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 Transplantat kandidat 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 verlorengelangen.

**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 Ansprechrate 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 Komplettermission 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 übereinstimmen, 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 Induktionstherapien 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 mildereren 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 allogotransplantiert 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 intrathekaler, 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