

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tagraxofusp (ELZONRIS®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114.....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114.....	14
Tabelle 1-9: Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämien
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalognummer
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPDCN	Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie
CLS	Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome)
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen, Komplettremission)
CRc	Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthutanomalie)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
KI	Konfidenzintervall
NE	Nicht erreicht
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	rezidivierend/refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH c/o Dr. Franz Lechner, Vice President, General Manager D/A/CH
Anschrift:	Grafenastr. 3 6300 Zug Schweiz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics B.V.
Anschrift:	Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tagraxofusp
Handelsname:	Elzonris®
ATC-Code:	L01XX67
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	n.v.
Pharmazentralnummer (PZN)	16781063
ICD-10-GM-Code	C86.4
Alpha-ID	1 I116088 C86.4 Blastisches NK-Zell-Lymphom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ELZONRIS wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	07.01.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	BPDCN Erstlinientherapie	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Tagraxofusp handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan medicinal products) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999. Der Status von Tagraxofusp als Orphan Medicinal Product wurde am 07.01.2021 weiterhin anerkannt (Orphan decision number EU/3/15/567). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung in diesem Dossier erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie STML-401-0114, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegt. STML-401-0114 ist die erste prospektiv durchgeführte Studie in der Indikation blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Das Ziel der Studie STML-401-0114 war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Therapiezyklen mit Tagraxofusp als Monotherapie bei Patienten mit BPDCN.

Tagraxofusp hat in dieser bislang einzigen prospektiven BPDCN-Studie seine Wirksamkeit als Monotherapie nachgewiesen. Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, einarmige, multizentrische, offene Studie zur Behandlung von BPDCN- und Akute myeloische Leukämien (AML)-Patienten mit Tagraxofusp in der Monotherapie. Die Studie STML-401-0114 war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt. Jede Stufe hatte individuelle Zielsetzungen, Studiendesign und Patientenpopulationen. Stufe 1 war der Dosisfindungsteil für Tagraxofusp (7 oder 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag) bei Patienten mit BPDCN oder AML. Stufe 2 diente als Expansionsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit BPDCN oder AML, mit der gewählten Dosis (12 mcg/kg Körpergewicht/Tag). Stufe 3 war die pivotale Phase für die Zulassung zur Bestätigung der Wirksamkeit bei Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie. Stufe 4 wurde ergänzt, um den Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens wurde nach einem medianen Follow-up von 36,4 Monaten Dauer erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Stufe 1-3 (Patienten, die sich in einer der ersten drei Phasen der Studie befanden) zum 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 nach 12 und 18 Monaten betrug jeweils 62,1% beziehungsweise 58,6%. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten betrug 50%. In Stufe 1-4 überlebten 49,1% 12 Monate, 40,0% 18 Monate und 31,3% 24 Monate. Der mediane Follow-up in Stufe 1-4 betrug lediglich 26,9 Monate. Die Daten sind demnach als unreifer im Vergleich zu den Daten aus Stufe 1-3 zu betrachten.

Komplettremission und Dauer der Komplettremission

Die mit Tagraxofusp (12 mcg/kg/Tag) in Stufe 1-3 behandelten Erstlinien-BPDCN-Patienten (N=29) erreichten eine Komplettremissionsrate von 72,4% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 52,8; 87,3) mit einem hohen Prozentsatz von Patienten mit einer vollständigen Knochenmarksremission (85,7%). Angesichts der strengen Kriterien für das Ansprechen wird dies als klinisch bedeutsames Ergebnis angesehen, das die Wirksamkeit der Behandlung mit Tagraxofusp belegt. Für die Dauer der Komplettremission wurde der Median unter den 72,4% der Patienten, die eine Komplettremission (CR oder CRc) erzielten, bis zum Datenschnitt am 30.06.2019 erreicht. Er betrug 16,9 Monate (95%-KI: 4,7; Nicht erreicht [NE]). 13 der 21 Patienten (62%) waren weiterhin in Komplettremission.

Betrachtet man die Patienten der Stufe 1-4 zeigten 56,9% der Patienten eine Komplettremission. Diese dauert im median 7,3 Monate an (95%-KI: 3,7; NE).

Der Behandlungseffekt ist in allen Stufen ausgeprägt und klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in Stufe 3 und 4 sind zwar niedriger als in Stufe 1 und 2, es ist jedoch bekannt, dass Explorationsstufen typischerweise höhere Behandlungseffekte aufweisen als spätere Studienphasen zur Bestätigung der Effekte. Somit war dies nicht unerwartet und der Behandlungseffekt in den Stufen 3 und 4 war dennoch klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in den unterschiedlichen Studienphasen sind auch statistisch gesehen vergleichbar und überlappende Konfidenzintervalle zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d.h. eine Spontanremission vor der Behandlung nicht möglich ist. Daher können die erzielten Ergebnisse zur CR/CRc auf die Wirkung von Tagraxofusp zurückgeführt werden.

Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation ist eine therapeutische Option für einige BPDCN-Patienten nach durch Tagraxofusp induzierter Komplettremission (CR/CRc). 44,8% der BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie der Stufe 1-3 wurden nach Tagraxofusp-Therapie erfolgreich Stammzellen transplantiert und so die Dauer des Nutzens der Behandlung verlängert.

In Stufe 1-4 zeigten sich vergleichbare Werte und 32% der Patienten konnten sich einer Stammzelltransplantation unterziehen.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben zum Datenschnitt 03.10.2018 betrug bei allen Patienten in der Erstlinientherapie in den Stufen 1-3 (N=29) 7,3 Monate (95%-KI: 4,3; 25,5). In der pivotalen Kohorte (N=13, Stufe 3) betrug das mediane progressionsfreie Überleben ebenfalls 7,3 Monate (95%-KI: 2,8; NE).

Zum 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 lag das mediane PFS bei Patienten der Stufe 3 weiterhin bei 7,3 Monaten (95%-KI: 2,8; NE). Die ab diesem Datenschnitt auch zur Bewertung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

herangezogenen Patienten der Stufe 1-4 zeigten ein PFS von 4,4 Monaten (95%-KI: 3,2; 7,2). Der mediane Follow-up in Stufe 1-4 betrug lediglich 26,9 Monate. Die Daten sind demnach als unreifer zu betrachten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Tagraxofusp muss der lebensbedrohlichen und aggressiven Natur der BPDCN gegenübergestellt werden. Die European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur, EMA) leitet in ihrer Bewertung ein akzeptables Sicherheitsprofil für Tagraxofusp ab. Die Daten aus der klinischen Studie STML-401-0114 zeigten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse vorübergehend und handhabbar waren. Es fand ebenfalls keine Akkumulation über die Therapiezyklen hinweg statt.

Zu den prä-definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zählten Überempfindlichkeitsreaktionen und die Erhöhung von Leberenzymen. Der exakte Mechanismus der Hepatotoxizität von Tagraxofusp ist unbekannt. Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) war hierbei das häufigste UE insgesamt.

Das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) ist ein identifiziertes Risiko. Es ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Therapien und behandelnde Onkologen sind mit der Erkennung und Behandlung dieser Nebenwirkung vertraut. Risikominimierungsstrategien für CLS erweisen sich als effektiv. Insgesamt scheinen die primären Manifestationen von CLS früh während der Tagraxofusp-Behandlung aufzutreten und wiederholen sich in nachfolgenden Zyklen nicht. Die frühzeitige Erkennung und aktive Linderung dieser Symptome sowie vorübergehende Unterbrechungen der Tagraxofusp-Behandlung führten bei der Mehrzahl der Patienten (69%) zu einem Abklingen des CLS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Toxizitätsprofil gut charakterisiert und akzeptabel ist, wenn man es gegen den Nutzen des Arzneimittels abwägt und im therapeutischen Gesamtkontext betrachtet.

Eine Zusammenfassung der reiferen Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsdaten für den 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 erfolgt in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8. Patienten der Stufe 3 wurden zu diesem Datenschnitt im Median 28,2 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-2 im Median 42,8 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-3 im Median 36,4 Monate (95%-KI: 27,7; 47,1) und Patienten der Stufe 1-4 im Median 26,9 Monate (95%-KI: 15,0; 28,9) nachverfolgt (Tabelle 1-9). Es zeigt sich somit, dass Patienten der Stufe 1-4 im Median eine 10 Monate kürzere Beobachtungszeit im Vergleich zu Patienten der Stufe 1-3 aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

Kategorie / Endpunkt	Parameter	Studie STML-401-0114 / Stufe			
		Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
Mortalität					
Gesamtüberleben	Median (Monate) [95%-KI]	18,9 [5,9; NE]	35,9 [12,0; NE]	25,8 [11,9; NE]	12,3 [9,7; 35,9]
	Range (min; max)	(0,23; 28,94)	(4,07; 49,74)	(0,23; 49,74)	(0,20; 49,74)
Nach 12 Monaten am Leben	n/N (%)	7/13 (53,8)	11/16 (68,8)	18/29 (62,1)	27/55 (49,1)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	% [95%-KI]	53,8 [26,7; 80,9]	68,8 [46,0; 91,5]	62,1 [44,4; 79,7]	52,2 [39,2; 65,2]
Nach 18 Monaten am Leben	n/N (%)	7/13 (53,8)	10/16 (62,5)	17/29 (58,9)	20/50 (40,0)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten	% [95%-KI]	53,8 [26,7; 80,9]	62,5 [38,8; 86,2]	58,6 [40,7; 76,5]	48,2 [35,0; 61,3]
Nach 24 Monaten am Leben	n/N (%)	5/12 (41,7)	9/16 (56,3)	14/28 (50,0)	15/48 (31,3)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten	% [95%-KI]	46,2 [19,1; 73,3]	56,3 [31,9; 80,6]	51,7 [33,5; 69,9]	40,9 [27,5; 54,4]
Morbidität					
Komplettremission	n (%) 95%-KI	7 (53,8) 25,1; 80,8	14 (87,5) 61,7; 98,4	21 (72,4) 52,8; 87,3	37 (56,9) 44,0; 69,2
Dauer der Komplettremission	Median (Monate) [95%-KI]	NE [7,3; NE]	8,5 [2,5; NE]	16,9 [4,7; NE]	7,3 [3,7; NE]
	Range (min; max)	(4,70; 28,52)	(1,31; 49,05)	(1,31; 49,05)	(0,72; 49,05)
Überbrückung zur Stammzelltherapie	n(%) 95%-KI	6 (46,2) 19,2; 74,9	7 (43,8) 19,8; 70,1	13 (44,8) 26,4; 64,3	21 (32) 21,2; 45,1
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate) [95%-KI]	7,3 [2,8; NE]	9,5 [4,3; NE]	7,3 [4,3; NE]	4,4 [3,2; 7,2]
Datenschnitt 30.06.2019 Die Komplettremission schließt die Phase nach der Stammzelltransplantation ein.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

Sicherheit/Endpunkt	Parameter	Studie STML-401-0114 / Stufe				
		Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
UE	n (%)	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	66 (100)
UE ≥ Grad 3	n (%)	3 (100)	10 (76,9)	9 (69,2)	22 (75,9)	54 (81,8)
UE welche zum Therapieabbruch führten	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	5 (7,6)
UE von besonderem Interesse	n (%)	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	64 (97,0)
Venenverschlusskrankheit nach Transplantation	n (%)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	2 (3,0)
Überempfindlichkeit	n (%)	NA	8 (61,5)	6 (46,2)	14 (48,3)	28 (42,4)
Kapillarlecksyndrom	n (%)	1 (33,3)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (13,8)	11 (16,7)
Hypoalbuminämie	n (%)	1 (33,3)	3 (23,1)	7 (53,8)	11 (37,9)	28 (42,4)
Proteinurie	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Sehschärfe	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	n (%)	3 (100)	9 (69,2)	11 (84,6)	23 (79,8)	52 (78,8)
SUE	n (%)	1 (33,3)	7 (53,8)	4 (30,8)	12 (41,4)	32 (48,5)

Datenschnitt 31.01.2018
N=Anzahl der Patienten in der jeweiligen Stufe; n=Anzahl an Patienten mit Ereignis; (S)UE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 1-9: Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stufe 3	Stufe 1-2	Stufe 1-3	Stufe 1-4
Patienten in der Erstlinientherapie, Gesamtpopulation und pro Stufe				
N	13	16	29	65
Am Leben, n (%)	5 (38,5)	7 (43,8)	12 (41,4)	29 (44,6)
Zensiert, n (%)	8 (61,5)	9 (56,3)	17 (58,6)	36 (55,4)
25. Perzentile	26,9	36,4	28,2	14,2
[95%-KI]	20,5; 28,6	27,7; 47,1	20,5; 31,2	7,7; 20,5
50. Perzentile (Median)	28,2	42,8	36,4	26,9
[95%-KI]	20,5; 28,9	27,7; 49,7	27,7; 47,1	15,0; 28,9
75. Perzentile	28,6	47,2	47,1	36,4
[95%-KI]	26,9; 28,9	42,8; 49,7	31,2; 49,7	28,2; 47,2
Range (min; max)	(0,23; 28,94)	(4,07; 49,74)	(0,23; 49,74)	(0,20; 49,74)

Follow-up ist definiert als das Datum von der ersten Infusion von Tagraxofusp bis zum letzten Datum, von dem bekannt ist, dass der Patient noch am Leben ist. Verstorbene Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.
Datenschnitt: 30.06.2019
Quelle: t-eff-4a-tte-os

Zusammenfassende Bewertung

Tagraxofusp ist der erste spezifisch für die Behandlung der BPDCN zugelassene Wirkstoff. Tagraxofusp wurde in der Indikation BPDCN auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II Studie STML-401-0114 zugelassen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt weltweit die einzige registrierte prospektive klinische Studie zur Behandlung der BPDCN darstellt. Die Zulassung erfolgte am 07.01.2021 durch die European Medicines Agency (EMA) unter besonderen Umständen (exceptional circumstances) als Monotherapie für die Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit BPDCN.

BPDCN zeichnet sich durch eine hohe Malignität mit einer kurzen Überlebenszeit aus. Das Hauptziel jeder therapeutischen Intervention bei BPDCN ist das Erreichen eines vollständigen Ansprechens, um die rezidivfreie Periode durch Folgetherapien mit oder ohne anschließende Stammzelltransplantation zu verlängern. Es gibt keine spezifisch zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten für die Induktion einer Remission bei BPDCN. Kombinierte Chemotherapien, die in der gegenwärtigen Praxis angewendet werden, zeigen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. DEs wird daher durch die Leitlinie der *Leukemia and Lymphoma Society* 2018 empfohlen, die Patienten aufgrund des aggressiven klinischen Verlaufs von BPDCN und den schlechten Ergebnissen mit konventioneller Chemotherapie möglichst in klinische Studien einzuschließen.

Tagraxofusp induzierte eine klinisch bedeutsame Komplettremission (CR/CRc) in einer Patientenpopulation bei der BPDCN anhand festgelegter Kriterien diagnostiziert wurde. Der Nutzen, bei über 70% der behandelten Patienten eine CR/CRc zu induzieren und die gemäß EMA hohe Rate von 45% der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, überwiegt das Nebenwirkungsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	BPDCN Erstlinientherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tagraxofusp induzierte bei über 70% der behandelten Patienten eine Komplettremission (CR/CRc), welche erstmalig und im Gegensatz zu bisherigen retrospektiven Datenerhebungen nach klaren festgelegten Kriterien konsistent festgestellt wurde. Dieses hohe Ansprechen ermöglichte bei 46% der Patienten, ebenfalls eine historisch hohe Rate, eine anschließende Stammzelltransplantation und damit die Verlängerung des therapeutischen Effekts in kurativem Ansatz. Unerwünschte Ereignisse von Tagraxofusp waren typischerweise vorübergehend und kumulierten nicht über die Therapiezyklen hinweg. Der Nutzen einer Therapie mit Tagraxofusp überwiegt das Nebenwirkungsprofil. Vor dem Hintergrund des in Modul 3A beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs stellt Tagraxofusp damit eine wichtige, neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption dar, die die bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung der BPDCN adressiert. In der Gesamtschau belegt dies einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Es liegt demnach eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Tagraxofusp ist eine neue Behandlung für erwachsene Patienten mit BPDCN, einer sehr seltenen, aggressiv verlaufenden Form von Blutkrebs, mit rascher systemischer Ausbreitung und Manifestation auf der Haut.

Aufgrund ihrer Seltenheit und komplexen biologischen Entstehung tauchte die BPDCN in der Literatur in den 1990er und frühen 2000er Jahren unter vielen verschiedenen Bezeichnungen auf, darunter „CD4+CD56+ hematodermic tumor, blastisches NK-Zell-Lymphom oder agranuläre CD4+ NK-Zell-Leukämie“. Nach der WHO-Klassifikation der bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems von 2008 wurde die BPDCN den AML zugerechnet, mit denen sie einige Gemeinsamkeiten aufweist (z.B. rasche Krankheitsprogression aufgrund der Herkunft von unreifen Blutvorläuferzellen). Im Jahr 2016 revidierte die WHO diese Zuordnung und seither stellt die BPDCN eine eigene Kategorie innerhalb der akuten myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien dar.

Die BPDCN, ist wesentlich seltener als andere Blutkrebsarten, weist jedoch eine ähnliche Altersverteilung auf wie Leukämien insgesamt. Das Risiko ist für Personen unter 20 Jahren leicht erhöht, fällt dann auf ein niedriges Niveau ab und steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Das mediane Alter bei Ausbruch der Krankheit liegt bei etwa 65 Jahren. Mit einem Verhältnis von 2,2–3:1 sind Männer wesentlich häufiger betroffen als Frauen.

Die meisten Patienten (66%) weisen zum Zeitpunkt der Diagnose eine BPDCN entsprechend Ann-Arbor-Stadium IV auf. Nur wenige Patienten (24%) werden als Stadium I klassifiziert. Die Früherkennung einer BPDCN kann eine schwierige Aufgabe darstellen, weil ihre klinischen Merkmale heterogen sind und sich mit anderen malignen hämatologischen Erkrankungen überschneiden können.

Basierend auf den Daten verfügbarer Studien hat BPDCN eine sehr schlechte klinische Prognose mit einem mittleren Gesamtüberleben ab Diagnose von ungefähr 8 bis 24 Monaten. Ein Patientenalter von über 60 Jahren wurde als negativer Prognosefaktor identifiziert, während ein vollständiges Ansprechen auf eine Ersttherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation in kurativem Ansatz das Gesamtüberleben positiv beeinflussen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patienten mit BPDCN sind momentan in Europa keine Wirkstoffe zugelassen. Das Fehlen einer spezifischen Therapie für BPDCN stellt einen großen ungedeckten Bedarf für die Patienten dar. Derzeit gibt es keinen Konsens unter Fachleuten darüber, was eine optimale Behandlungsmodalität für BPDCN darstellt. Bisher wurden für jüngere, intensiv therapierbare Patienten Chemotherapieprotokolle aus anderen hämatologischen Erkrankungen wie für akute myeloische AML als auch akute lymphatische Leukämien (ALL) entlehnt, ggf. gefolgt von einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Für ältere bzw. weniger belastbare Patienten hatten intensitäts-reduzierte Chemotherapieansätze in palliativem Ansatz bislang wenig Aussicht auf Erfolg. Sie bewirken oft ein erstes Ansprechen, die Dauer des Ansprechens ist jedoch typischerweise kurz und die rezidivierende Erkrankung ist im Allgemeinen resistent gegen die Chemotherapie.

Frühere Chemotherapien, die bei Patienten mit BPDCN mangels spezifischer Therapieoptionen angewendet wurden, zeigten im Allgemeinen schlechte Ergebnisse in Bezug auf Ansprechen, Sicherheit, Verträglichkeit und Überleben, sowohl bei Erstbehandlung als auch nach Rückfall (keine zweite Remission). Das Erreichen einer hohen dauerhaften Remissionsrate bei Patienten mit BPDCN mit einem zielgerichteten Wirkstoff, ist ein großer Schritt in der Behandlung dieser Erkrankung unter gleichzeitiger Verminderung der Morbidität und Mortalität, die bei Chemotherapien beobachtet werden. Damit kann mit Tagraxofusp eine wichtige therapeutische Lücke geschlossen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	BPDCN Erstlinientherapie	60 (30 bis 87)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	BPDCN Erstlinientherapie	Erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	60 (30 bis 87)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	BPDCN Erstlinientherapie	Stationär (1. Zyklus): Arzneimittelkosten: 146.370,00 € Zusätzliche GKV-Leistungen: 6.129,52 € Ambulant (2. – 5. Zyklus*): Arzneimittelkosten: 569.716,60 € Zusätzliche GKV-Leistungen: 367,20 € + 1.420,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median).		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	BPDCN Erstlinientherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Tagraxofusp hat den Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

Tagraxofusp ist indiziert als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Es handelt sich bei Tagraxofusp um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Tagraxofusp muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Eine geeignete Reanimationsausrüstung muss zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12 µg/kg Tagraxofusp, verabreicht einmal täglich als intravenöse Infusion über 15 Minuten an den Tagen 1-5 eines 21-tägigen Zyklus. Der Behandlungszeitraum kann bei Behandlungsverzögerungen bis zu Zyklustag 10 verlängert werden. Die Behandlung ist bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Erster Behandlungszyklus

Der erste Zyklus ELZONRIS soll nach stationärer Aufnahme des Patienten angewendet werden. Die Patienten müssen nach der letzten Infusion mindestens 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit oder eines Kapillarlecksyndroms überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nachfolgende Behandlungszyklen

ELZONRIS kann 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.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kapillarlecksyndrom

Es liegen Berichte über ein CLS, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, vor. Die meisten Fälle traten in den ersten fünf Tagen des ersten Behandlungszyklus auf. Die häufigsten Anzeichen und Symptome des CLS waren Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie und Hypotonie. Die Inzidenz von Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, Hypotonie und erhöhten Blutspiegeln von alkalischer Phosphatase war jeweils bei Patienten mit CLS höher als bei Patienten ohne CLS. Über Nierenversagen und eine akute Nierenschädigung wurde bei zwei Patienten mit BPDCN sowie bei einem Patienten mit AML infolge eines CLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung muss sichergestellt werden, dass der Patient eine adäquate Herzfunktion und einen Serumalbumin-Wert $\geq 3,2$ g/dl hat. Während der Behandlung sind die Serumalbuminspiegel regelmäßig vor jeder Anwendung einer Dosis zu kontrollieren. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine häufigere Überwachung notwendig sein. Darüber hinaus muss der Patient auf andere Anzeichen/Symptome für ein CLS untersucht werden, wie z. B. Gewichtszunahme, ein neu aufgetretenes oder sich verschlimmerndes Ödem, einschließlich Lungenödem, und Hypotonie, einschließlich hämodynamische Instabilität (siehe Tabelle 2).

Die Patienten müssen angehalten werden, auf CLS-Symptome zu achten, und sind darauf hinzuweisen, wann sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Eine Supplementierung mit intravenösem Albumin und Behandlungsunterbrechungen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei ELZONRIS berichtet. Häufig gemeldete Reaktionen waren (generalisierter/makulo-papulöser) Ausschlag, Giemen, Pruritus,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Angioödem, Gesichtsschwellung und Hitzegefühl (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind während der Behandlung auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Je nach Schweregrad und den erforderlichen Interventionen ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen und nach Abklingen der Symptome wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Blutbildanomalien

Es liegen Berichte über Thrombozytopenie und Neutropenie bei Patienten vor, die eine Monotherapie mit ELZONRIS erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Ereignisse wurden in Behandlungszyklus 1 und 2 gemeldet. Sie waren nicht dosisbegrenzend und traten in nachfolgenden Behandlungszyklen nicht mehr auf. Die Patienten müssen routinemäßig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Tumorlysesyndrom

ELZONRIS kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) auslösen, das aufgrund seiner schnellen Antitumorwirkung tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Das TLS ist anhand der klinischen Präsentation und Symptomen wie akute Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hyperurikämie oder Hyperphosphatämie durch den Tumorzellzerfall zu identifizieren. Patienten, die wegen einer großen Tumorlast als Hochrisikopatienten für ein TLS eingestuft werden, sind je nach klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich Korrektur von Elektrolytentgleisungen, Überwachung der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts, und sollen eine unterstützende Behandlung erhalten.

Hepatotoxizität

Die Behandlung mit ELZONRIS war mit Leberenzymanstiegen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Bei einem Patienten, der ELZONRIS in einer höheren Dosis (16 µg/kg) erhielt, wurde über akute Leberinsuffizienz und Leber-Enzephalopathie berichtet. Während der Behandlung müssen die ALT- und AST-Werte regelmäßig vor Beginn jeder Anwendung kontrolliert werden. Bei einem Anstieg der Transaminasenwerte auf über das 5-Fache des oberen Normalwerts ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen und bei Transaminasenwertenvom $\leq 2,5$ -Fachen des oberen Normalwerts wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Läsionen des Plexus choroideus

In präklinischen Studien wurde eine Entzündung im Bereich des Plexus choroideus festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dieser Befund wurde in klinischen Studien nicht beobachtet, aber wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Schädigung im Zentralnervensystem (ZNS) hindeuten, wird zu einer vollständigen neurologischen Untersuchung geraten.

BPDCN mit ZNS-Beteiligung

Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert. Bei Vorliegen einer ZNS-Erkrankung sind andere Behandlungsmöglichkeiten zu erwägen.

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Bei gebärfähigen Frauen ist innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen. Vor Anwendung der ersten Dosis und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

Hereditäre Fructoseintoleranz

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natriumempfindlichkeit

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.