

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tagraxofusp (Elzonris®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 3 A

*Behandlung der Blastischen Plasmazytoiden
Dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunhistochemische Marker für BPDCN / adaptiert nach [17], [20]	17
Tabelle 3-2: Anzahl BPDCN-Neuerkrankungen pro Jahr ausgehend von den jährlich auftretenden AML- und NHL-Fällen (Fett: Extrapolation von 2017 bis 2019).....	27
Tabelle 3-3: Zusammenstellung der Inzidenzzahlen sortiert nach dem Publikationsjahr.....	29
Tabelle 3-4: Entwicklung der BPDCN-Inzidenz auf Grundlage der Inzidenzschätzung Nr. 2 (Bueno <i>et al.</i> [47])	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Herleitung der Kosten im stationären Bereich – Behandlung mit Tagraxofusp.....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-16: Empfohlene Anpassungen des Dosierungsschemas von Elzonris®	61
Tabelle 3-17: Leitlinien für die Behandlung eines Kapillarlecksyndroms (CLS)	62
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse	68
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stellung der PBDCN innerhalb der WHO-Klassifikation von 2016 [6]	11
Abbildung 3-2: ICD-10-Klassifikation (2021).....	11
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Entwicklung von pDC und Zusammenhang mit cDC [13].....	12
Abbildung 3-4: Altersverteilung der BPDCN im Vergleich zur Inzidenz von Leukämien insgesamt in Deutschland [17; 18]	13
Abbildung 3-5: aus Shapiro et al. 2015 [24]	15
Abbildung 3-6: Diagnostischer Algorithmus [17; 29; 34; 37; 38]	16
Abbildung 3-7: Behandlungsalgorithmus für die Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN) [29]	21
Abbildung 3-8: Behandlungsalgorithmus 2 für die Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (PBDCN) [54]	22
Abbildung 3-9: Darstellung der jährlichen Neuerkrankungsrate von AML und NHL von 1999 bis 2016. [70].....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BBFW	Bundesbasisfallwert
BDCA	Blood Dendritic Cell Antigen
BPDCN	Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
cDC	Klassischen dendritischen Zellen
CLS	Kapillarlecksyndroms
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
DC	Dendritische Zellen
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HN	Hämatodermisches Neoplasma
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KHEntG	Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service
NK	Natürliche Killerzellen

OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pDC	Plasmazytoide dendritische Zellen
RIC	Verringerte Intensität
RMP	Risk-Management-Plan
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
STML	Stemline
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TCL1	T-Cell Leukemia 1
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1]. Der Status von Tagraxofusp als Orphan Medicinal Product wurde am 07. Januar 2021 anerkannt (Orphan decision number

EU/3/15/1567) [2]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt [3]. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich [4].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat stattgefunden (Vorgangsnummer 2019-B-302) [5]. Da jedoch der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Tagraxofusp gegenüber einer zVT nicht erforderlich ist, war die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht Gegenstand der Beratung.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen dieses Abschnittes stammen aus der Verordnung des Europäischen Parlaments und Rates, dem SGB V sowie der Verfahrensordnung des G-BA. Es handelt sich um öffentlich zugängliche Regelungen. Die Angaben zum Status von Tagraxofusp als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens sind der Datenbank der EMA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament 2000. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
2. European Medicines Agency (EMA) 2016. Public summary of opinion on orphan designation. *Recombinant human interleukin-3 truncated diphtheria toxin fusion protein for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm* https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1567-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-interleukin-3-truncated-diphtheria_en.pdf.
3. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 15. Oktober veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.04.2021 B2 in Kraft getreten am 20. April 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift zum Beratungsgespräch, Beratungsanforderung 2019-B-302.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tagraxofusp ist eine neuartige Behandlung für erwachsene Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN), einer sehr seltenen Form von Blutkrebs, für die es bisher keinen definierten Versorgungsstandard gibt [1].

Krankheitsklassifikation

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“ (eine vollständige Liste der Bezeichnungen wurde in einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2007 zusammengestellt) [2]. Die Abkürzung „NK“ in diesen Bezeichnungen bezieht sich auf „natürliche Killerzellen“, einen Blutzelltyp, der häufig den CD56-Marker trägt. Da die Krebszellen, die bei der BPDCN gefunden wurden, für diesen Marker positiv waren, nahm man in Fachkreisen an, dass BPDCN-Zellen mit diesen „natürlichen Killerzellen“ zusammenhingen. Die Hypothese der Abstammung von NK-Zellen erwies sich jedoch als falsch, als Chaperot *et al.* [3] 1999 zeigten, dass Malignome von CD4+/CD56+ Zellen dem neoplastischen Pendant plasmazytoider dendritischer Zellen (pDC) entsprachen, die zwei Jahre zuvor charakterisiert worden waren [4].

Auf Basis der Erkenntnis, dass die Krankheit von mutierten Vorläuferzellen der pDC ausgeht, aktualisierte die WHO den Eintrag für diese Krankheit im Jahr 2008 auf die heutige Bezeichnung „Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)“ [5]. Der Begriff „blastisch“ weist darauf hin, dass die Krankheit von Vorläuferzellen und nicht von reifen Zellen ausgeht.

Nach der WHO-Klassifikation der bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems von 2008 wurde die BPDCN den akuten myeloischen Leukämien (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 [6].

2016 WHO-Klassifikation der myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien

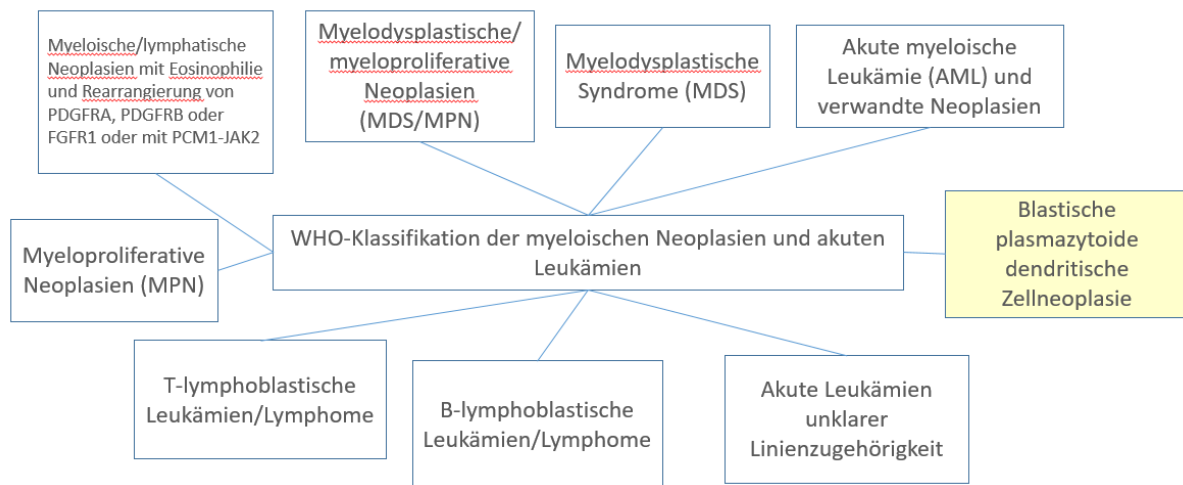


Abbildung 3-1: Stellung der PBDCN innerhalb der WHO-Klassifikation von 2016 [6]

Nach der aktuellen (2021) ICD-10-Klassifikation [7] ist in der Krankheitsbezeichnung für BPDCN (86.4) jedoch nach wie vor die NK-Zell-Abstammung enthalten:

C00-C97 Neubildungen C81-C96 Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet C86 Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome C86.4 Blastisches NK-Zell-Lymphom
--

Abbildung 3-2: ICD-10-Klassifikation (2021)

Da die ICD-10-Bezeichnung somit auf der fälschlichen Annahme eines NK-basierten Ursprungs dieser Krebserkrankung beruht, werden im vorliegenden Dossier stattdessen die WHO-Klassifikation und die entsprechende deutsche Übersetzung verwendet.

Englisch (WHO): Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)

Deutsch (wie in der Eintragung des Orphan Drug-Status für Tagraxofusp vorgegeben): Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) [8]

In 90 % der Fälle äußert sich die BPDCN anfänglich in Hautmanifestationen und wurde deshalb häufig mit kutanen Lymphomen gleichgesetzt. Viele Publikationen in Deutschland ordnen die

BPDCN immer noch den kutanen Lymphomen zu, ungeachtet der Erkenntnis, dass sie von pDC ausgeht und unter Fachleuten nicht als ein primär kutanes Lymphom gilt [9; 10]¹.

Ätiologie und Pathogenese

Parallel zu den Fortschritten beim Verständnis der BPDCN als eigenständige seltene Krankheit wurde in den letzten Jahren ein erheblicher Erkenntnisgewinn bezüglich der zugrunde liegenden mutierten pDC erzielt. Zwar handelt es sich um seltene Zellen im peripheren Blut (weniger als 0,4 % der kernhaltigen Zellen im peripheren Blut weisen diesen Phänotyp auf) [11], doch produzieren pDC den größten Teil des Interferons, das im Blut als Reaktion auf Virusinfektionen nachweisbar ist [12]. Die pDC weisen einige Merkmale auf, die sich mit klassischen dendritischen Zellen (cDC) überschneiden, nehmen die typische dendritische Form jedoch erst an, wenn sie mit einem Virus in Berührung kommen [13]:

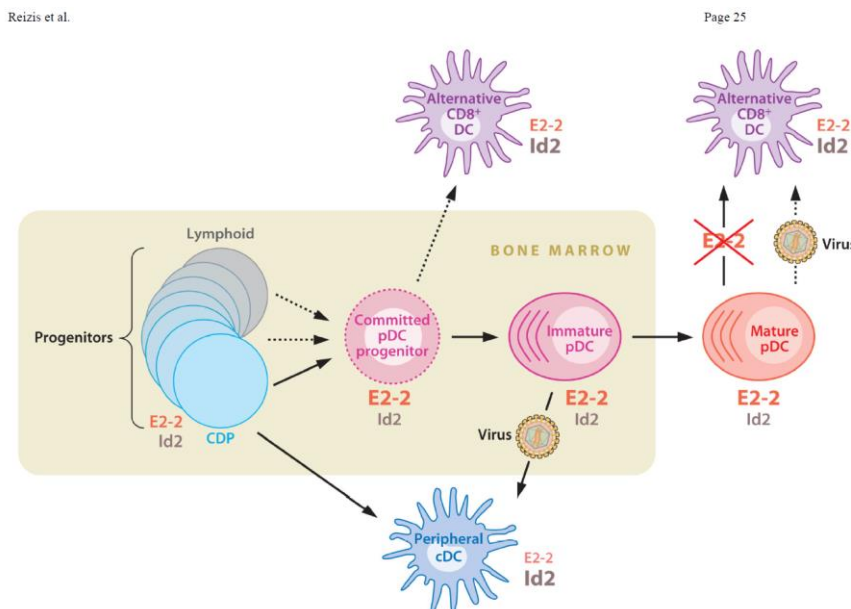


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Entwicklung von pDC und Zusammenhang mit cDC [13]

Die eigentliche Vorläuferzelle der pDC ist noch nicht exakt identifiziert; sowohl lymphozytische als auch myelozytische Vorstufen scheinen die Fähigkeit zu besitzen, zu einer dedizierten pDC-Vorläuferzelle zu werden.

Leukozyten müssen, mit sehr wenigen Ausnahmen wie beispielsweise Gedächtniszellen, alle paar Tage regeneriert werden [14; 15]. Dies geschieht über die kontinuierliche Teilung hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark und die weitere Teilung dezidierter Vorläuferzellen. Krebs betrifft überwiegend Zellen in der Teilungsphase, da während der

¹Zitat: „Obwohl die klinische Primärmanifestation meist im Bereich der Haut liegt, handelt es sich um das einzige nicht primär kutane Lymphom, das von der WHO/EORTC zu den primär kutanen Lymphomen gezählt wird.“

Replikation Fehler im genetischen Code entstehen. Deshalb sind Blutzellen in allen Stadien der Differenzierung anfällig für die Entstehung von Krebs. Als Faustregel gilt, dass Krebsarten, die auf einer geringeren Zahl mutierter Gene beruhen, in früherem Lebensalter einsetzen, während solche, die in höherem Alter auftreten, eine Kombination vieler verschiedener Mutationen voraussetzen [16]. Die meisten bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems weisen komplexe genomische Rearrangierungen auf, und die Inzidenz von Blutkrebs nimmt für alle Leukämien insgesamt nach einer anfänglichen leichten Spitze in der Altersgruppe von 0 – 4 Jahren generell mit dem Lebensalter zu (siehe unten).

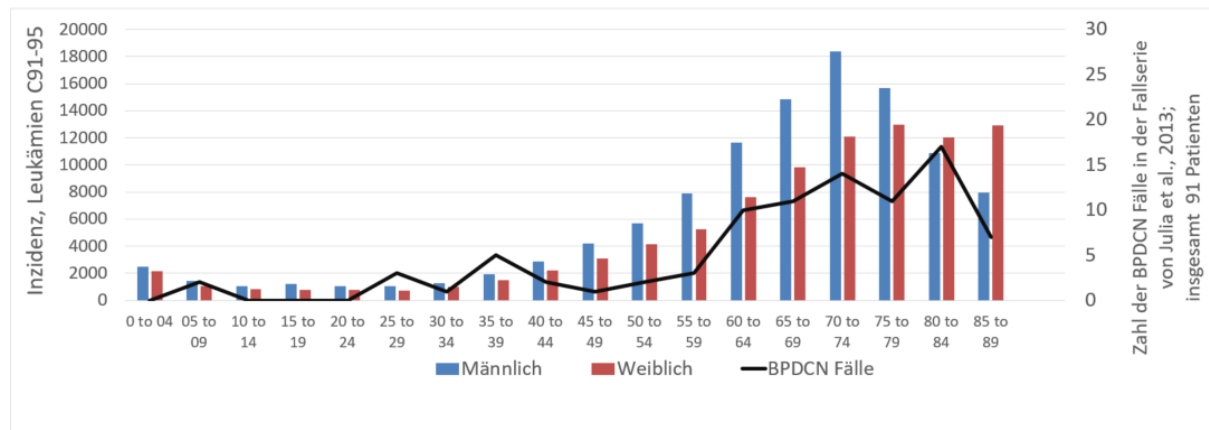


Abbildung 3-4: Altersverteilung der BPDCN im Vergleich zur Inzidenz von Leukämien insgesamt in Deutschland [17; 18]

Die BPDCN (in Abbildung 3-4 unter Verwendung einer zweiten y-Achse auf der rechten Seite überlagert, um die relative Häufigkeit auf Basis der Daten von Julia *et al.* 2013 [17] zu zeigen) 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 [17]. Häufig liegen komplexe Chromosomenaberrationen vor [1], und die Charakterisierung der Mutationslandschaft der BPDCN schreitet zügig voran, auch wenn bisher kein klar ersichtliches Target für eine Chemoimmuntherapie identifiziert wurde.

Ebenfalls im Einklang mit dem zuvor beschriebenen allgemeinen Leukämierisiko steht der Umstand, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen. In Bezug auf die BPDCN ist dieses Ungleichgewicht mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,2 – 3:1 besonders stark ausgeprägt [19; 20].

Stadieneinteilung (Staging)

Einige Autoren beziehen sich bei der Einteilung der Krankheitsstadien auf die Ann-Arbor-Klassifikation von Non-Hodgkin-Lymphomen, die vier Stadien der Tumordissemination unterscheidet, wie nachstehend gezeigt [21].

Staging-System:

- **Stadium I:** Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder einzelner extranodaler Herde
- **Stadium II:** Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierte extranodale Herde
- **Stadium III:** Befall von Lymphknotenregionen oder Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells
- **Stadium IV:** diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe, oder entweder:
 - isolierter extralymphatischer Herd ohne Beteiligung der benachbarten Lymphknoten, jedoch mit Herden an entfernten Stellen, oder
 - Befall der Leber, des Knochenmarks, der Pleura oder der Zerebrospinalflüssigkeit

Weitere Variablen für das Substaging:

- **A:** asymptomatisch
- **B:** Vorliegen von Begleit-(B-)Symptomen (einschließlich Fieber, Nachtschweiß und Verlust von ≥ 10 % des Körpergewichts im Verlauf von 6 Monaten)
- **E:** einzelner extranodaler Krankheitsherd, benachbart oder proximal zu einem bekannten nodalen Herd (nur Stadien I bis III; zusätzlicher Extranodalbefall entspricht Stadium IV)
- **S:** Befall der Milz
- **X:** Größere Tumor-Masse (bulky disease): nodale Masse $> 1/3$ des intrathorakalen Durchmessers oder 10 cm im Durchmesser

Nach dieser Klassifikation weisen die meisten Patienten (66 %) zum Zeitpunkt der Diagnose eine BPDCN entsprechend Stadium IV auf [22]. Nur wenige Patienten (24 %) werden als Stadium I klassifiziert. Ein erheblicher Prozentsatz (40 % bis 50 %) der Patienten zeigt initial einen Befall des Knochenmarks und der Lymphknoten [23; 24]. Die gelegentlich bei der Vorstellung des Patienten beobachtete extrakutane Beteiligung umfasst den Befall von Lymphknoten, der Milz, der Rachenmandeln und des Zentralnervensystems [23; 25].

Nur selten liegt bei Patienten mit BPDCN keine kutane Beteiligung vor (10 %); die meisten Patienten mit einer anfänglichen extrakutanen Präsentation entwickeln kurze Zeit später kutane Läsionen [26; 27].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung werden häufig leichte bis mittelschwere periphere Zytopenien beobachtet; erkennbare systemische Symptome (Symptome der Gruppe B, wie zuvor beschrieben, beispielsweise Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme) sind hingegen selten [28].

Die meisten Publikationen beziehen sich für die Stadieneinteilung der Patienten weder auf die TNM- noch die Ann-Arbor-Klassifikation, weil die Dissemination der BPDCN nicht dem regulären Muster anderer Non-Hodgkin-Lymphome folgt. Stattdessen dokumentieren die Autoren die Ausbreitung der Krankheit, indem sie den Befall der Haut, der Lymphknoten, des Knochenmarks, anderer Organe und des Zentralnervensystems vermerken.

Aufgrund des ausnahmslos aggressiven Krankheitsverlaufs hat das Staging keinen prognostischen Wert. Therapieentscheidungen, insbesondere im Hinblick auf die Eignung für Stammzelltransplantationen, werden normalerweise eher auf Basis des Lebensalters, der Fitness und der Begleiterkrankungen als des anfänglichen Krankheitsstadiums getroffen [29]. Selbst Patienten, die zu Beginn nur Hautmanifestationen aufweisen, sollten in Remission gebracht werden mit dem Ziel einer Stammzelltransplantation, die mit einem besseren Überleben assoziiert ist, wenn sie während der ersten Remission erfolgreich durchgeführt wird [30].

Natürlicher Krankheitsverlauf

Eine BPDCN äußert sich vor der leukämischen Dissemination am häufigsten in Hautläsionen (90 % der Fälle) mit oder ohne extramedulläre Organbeteiligung. Infolge dieser klinischen Mehrdeutigkeit stellt die Differenzierung der BPDCN von gutartigen Hautläsionen oder solchen der akuten myeloischen Leukämie mit Leukaemia cutis eine Herausforderung dar [1].



Abbildung 3-5: aus Shapiro et al. 2015 [24]

In einer französischen Studie mit 91 aufeinanderfolgenden Fällen wurden drei verschiedene klinische Hauptpräsentationen ermittelt [17]. Sechszehn Patienten (73 %) wiesen nur noduläre Läsionen auf, 11 Patienten (12 %) zeigten „hämatomartige“ Flecken und 13 (14 %) disseminierte Läsionen (Flecken und Knoten). Schleimhautläsionen wurden bei fünf Patienten (6 %) beobachtet.

Mit fortschreitender Erkrankung entwickeln die Patienten eine fulminante Leukämie, insbesondere im Endstadium der Krankheit, unabhängig davon, ob der Patient kutane Läsionen aufweist oder nicht [22].

Mehrere Publikationen beschreiben Evaluierungen von Patienten, die eine Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose verweigerten. Diese Berichte belegen die aggressive Natur der Krankheit, die bei den meisten Patienten ohne Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose zum Tode führt [31-33].

Diagnose

Die Früherkennung einer BPDCN kann eine schwierige Aufgabe darstellen, weil ihre klinischen Merkmale heterogen sind und sich mit anderen malignen hämatologischen Erkrankungen überschneiden können [25; 34-36]. Häufig besteht eine erhebliche zeitliche Verzögerung zwischen dem Ausbruch der Symptome und der Diagnose.[17] Die aktuellen einschlägigen Diagnoseverfahren sind in der nachstehenden Abbildung zusammengefasst. Links ist ein Schaubild aus einem Übersichtsartikel von Riaz *et al.* zu sehen, [29] das die verschiedenen Schritte von der Erstpräsentation bis zum Staging und der Therapievorbereitung zeigt. In der Mitte finden sich abgestimmte Informationen eines diagnostischen Labors in Deutschland. Rechts sind weitere herausragende Publikationen aufgelistet, die das Diagnoseverfahren in den letzten Jahren beeinflusst haben.

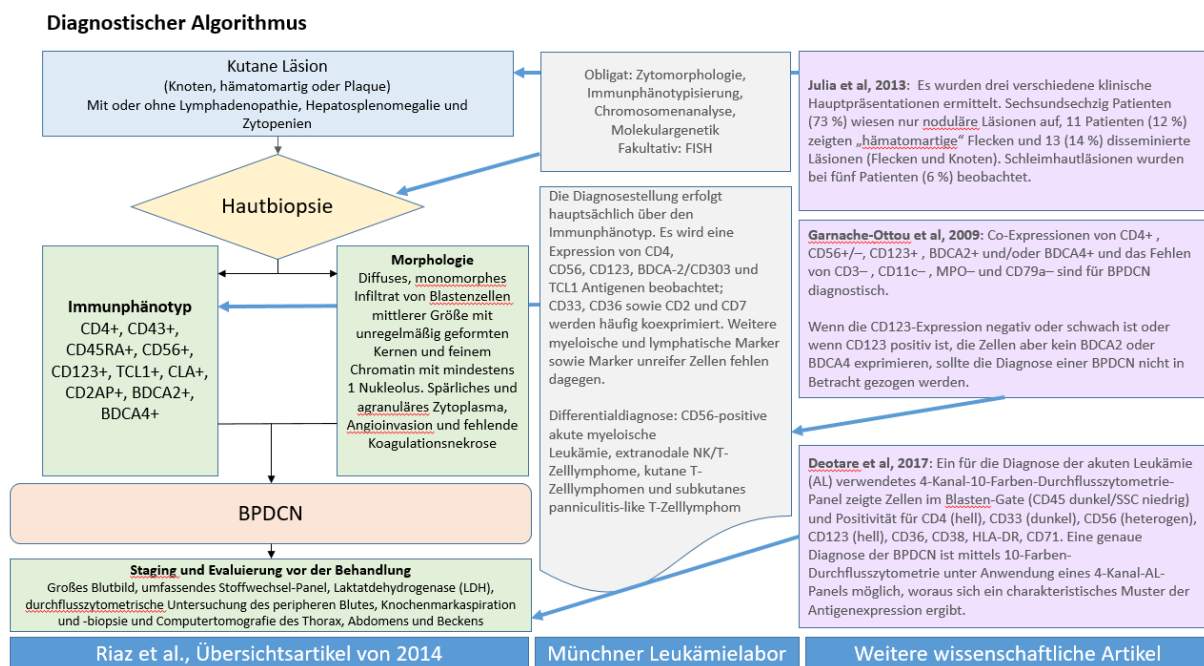


Abbildung 3-6: Diagnostischer Algorithmus [17; 29; 34; 37; 38]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei älteren Patienten mit unspezifischen persistierenden Hautläsionen, die nicht auf die Behandlung ansprechen, ein BPDCN vermutet werden sollte; bei diesen Patienten ist eine Hautbiopsie durchzuführen. Neben der charakteristischen Morphologie wird für die Diagnosestellung der Nachweis eines bestimmten Immunphänotyps benötigt, der entweder immunhistochemisch oder mittels Durchflusszytometrie erfolgen kann. Laut den Diagnoseleitlinien des Münchener Leukämielabors beruht die Diagnose in erster Linie auf dem Immunphänotyp [37].

Die BPDCN zeigt einen spezifischen Immunphänotyp und co-exprimiert CD4, CD43, CD45RA, und CD56 sowie für pDC spezifische Antigene, einschließlich CD123 (Interleukin 3-Rezeptor, alpha-Kette), TCL1 (T-Cell Leukemia 1), kutanes Lymphozyten-assoziiertes Antigen, BDCA (Blood Dendritic Cell Antigen) 2 (CD303), BDCA4/CD304, CD2AP, Transkriptionsfaktor Spi-B und Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül (CD31) [26; 39-46].

Garnache-Ottou *et al.* [38] schlugen einen Diagnosealgorithmus für BPDCN vor. Sie wiesen nach, dass die Co-Expression von CD4+, CD56+ /–, CD123+, BDCA2+ und/oder BDCA4+ und das Fehlen von CD3–, CD11c–, MPO– und CD79a– für BPDCN diagnostisch sind. Wenn die CD123-Expression negativ oder schwach ist oder wenn CD123 positiv ist, die Zellen aber kein BDCA2 oder BDCA4 exprimieren, sollte die Diagnose einer BPDCN nicht in Betracht gezogen werden.

Julia *et al.* untersuchten 91 Patienten mit BPDCN und beobachteten, dass CD4, CD56, CD123, CD303 und TCL1 die 5 charakteristischsten immunphänotypischen Marker waren. Die gleichzeitige Expression aller Marker wurde bei 46 % der Patienten beobachtet, doch reichte die Expression von 4 Markern für eine zuverlässige Diagnose aus [17; 20].

Tabelle 3-1: Immunhistochemische Marker für BPDCN / adaptiert nach [17], [20]

		BPDCN	AML/LC/MS
Gemeinsame Marker	CD4	80%-100%	10%-20%
	CD56	90%-100%	5%-50%
	CD123	85%-100%	15%-45%
	TCL1	80%-100%	5%-20%
Individuelle Marker		CD2AP	MPO
		CD303/BDCA-2	Lysozyme
			CD34
			CD14
			CD11c
			CD163

Der Bereich der positiven Fälle wird für gemeinsame Marker angezeigt. AML = acute myeloid leukemia; LC = leukemia cutis; MS = myeloid sarcoma; CD = „Cluster differentiation“; TCL1 = T-cell leukemia 1; CD2AP = CD2-associated protein; BDCA-2 = blood dendritic cell antigen 2; MPO = myeloperoxidase

CD123 ist auch als alpha-Kette des Interleukin-3-Rezeptors bekannt, ein Molekül, das an der natürlichen Reaktion des Immunsystems auf Infektionen beteiligt ist. Krebszellen bei BPDCN waren nachweislich nicht nur positiv für CD123, sondern exprimierten dieses auch in sehr hoher

Konzentration. Bueno *et al.* berichteten eine +++ [maximale] Expression auf den meisten gesunden pDC und BPDCN-Tumorproben [47].

Wenn sich die BPDCN in der leukämischen Form äußert oder das Knochenmark beteiligt ist, ist eine durchflusszytometrische Untersuchung sinnvoll. Eine Studie aus jüngerer Zeit ergab, dass die BPDCN mit einem 10-Farben-Durchflusszytometrie-Panel für AML erfolgreich von AML, T-lymphoblastischen Leukämien/Lymphomen und NK-Zell-Lymphom/Leukämie unterschieden werden kann. Die BPDCN war durch Positivität für CD4 (hell), CD33 [6], CD56 (heterogen), CD123 (hell), CD36, CD38, HLA DR, und CD71 gekennzeichnet [34].

Die vorgenannten, kürzlich erzielten Fortschritte haben zu erheblich höherer diagnostischer Sicherheit geführt. Heutzutage besteht das Haupthindernis für die rechtzeitige Diagnose sämtlicher Fälle von BPDCN überwiegend in fehlendem Bewusstsein für die Krankheit und weniger in technologischen Einschränkungen.

Risikofaktoren und Subtypen

Bei 10 % bis 20 % der Patienten mit BPDCN wird eine begleitende Myelodysplasie festgestellt, die in der Folge zur Entstehung einer akuten myelomonozytären Leukämie oder AML führen kann [26; 27; 48]. Aufgrund der Seltenheit dieser Krankheit ist es schwierig, genau anzugeben, wie viele Patienten von myelodysplastischen Stadien zu BPDCN übergehen.

Zu potenziell prognostischen Subgruppen liegen nur begrenzte Informationen vor. Ein vorläufiges Ergebnis deutete darauf hin, dass Patienten mit einer 9p-Deletion eine schlechtere Prognose haben [32], doch bleibt abzuwarten, ob sich dieses Ergebnis in größeren Stichproben replizieren lässt. In einer Studie wurde berichtet, dass die Prognose für Patienten, die anfänglich leukämische Symptome anstelle von Hautläsionen zeigen, ebenfalls schlechter ist [19].

Eine Studie jüngerer Datums hat außerdem eine mögliche okkulte Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) in bis zu 60 % der Fälle von BPDCN zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ergeben, obwohl die Patienten keine neurologischen Symptome aufwiesen [49]. Sollte sich dieser Befund von anderen replizieren lassen, könnte er die Rezidivrate von 30 % im ZNS selbst bei Patienten ohne manifeste ZNS-Erkrankung erklären [19; 25; 50]. Auf Basis der geringen Anzahl von Teilnehmern an dieser Studie wäre es jedoch möglich, dass bei diesen Patienten klinisch unerhebliche Tumormengen nachgewiesen wurden, die während ihrer Lebensdauer nicht relevant geworden wären.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der Anteil an Patienten mit ZNS-Beteiligung ungewiss (Pagano *et al.* schätzten diesen auf 9,3 % [19]). Angesichts der Seltenheit der Krankheit insgesamt und umso mehr der Subpopulation mit ZNS-Befall wäre eine Einbeziehung von ZNS-bezogenen Kriterien für das Therapieansprechen in der klinischen Praxis verfrüht. Im therapeutischen Kontext maligner hämatologischer Erkrankungen, die von transformierten pDC verursacht werden, könnte die Induktion eines Ansprechens von Nicht-ZNS-Herden auf Tagraxofusp auch dazu beitragen, die Infiltration des ZNS mit malignen Zellen zu verhindern.

Charakterisierung der Zielpopulation

Tagraxofusp wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Für die Zwecke dieses Dokuments liegt der Fokus deshalb auf Fällen mit Krankheitsausbruch im Erwachsenenalter.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie oben beschrieben, ist die BPDCN eine sehr seltene, aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie mit rascher systemischer Ausbreitung [51; 52]. Da die BPDCN lediglich 0,44 % aller hämatologischen Neoplasien ausmacht [52], wurden seit der Erstbeschreibung in den 1990er Jahren weltweit kaum mehr als 100 Fälle in der Literatur beschrieben [29]. Aufgrund des seltenen Vorkommens und dringenden therapeutischen Bedarfs sind die objektiven Kriterien für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden erfüllt, wie in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [53] bestimmt ist. Aufgrund der geringen Inzidenz fehlen prospektive Daten, und Fallstudien umfassen selten mehr als 15 Fälle [54].

Basierend auf den Daten verfügbarer Studien hat BPDCN eine sehr schlechte klinische Prognose mit einem mittleren Gesamtüberleben ab Diagnose, welches in der Literatur von ungefähr 8 bis 24 Monaten angegeben wird. Das höhere 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 [1; 29; 55].

Therapiemöglichkeiten

Für Patienten mit BPDCN sind momentan keine zielgerichteten Wirkstoffe zugelassen [29; 35]. Ein systematischer Literaturreview ergänzt durch eine aktualisierende Handrecherche wurde mit Fokus auf die verfügbaren Therapieleitlinien durchgeführt [56]. Es wurde kein Behandlungsstandard und keine Leitlinie zur Behandlung von BPDCN gefunden. Bis heute ist daher spezifisch für die BPDCN keine Therapie zugelassen und damit auch keine Standardtherapie etabliert [19; 52; 57], sowohl für Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung („Erstlinie“) als auch mit zuvor behandelter Krankheit („rezidiv/refraktär“). Im „Leitlinienreport zur S2k-Leitlinie 032-027 ‚Kutane Lymphome‘, Stand: 08/2017“ wird für die Therapie der BPDCN in einer CR1 Situation (Komplette Remission direkt nach erstem

Chemotherapieregime) primär die Knochenmarktransplantation allogene oder autolog empfohlen [54; 58].

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 [35]. Patienten sprechen im Allgemeinen klinisch auf eine AML- oder ALL-ähnliche Behandlung an und können nach einem Rezidiv von einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren [35]. Die BPDCN tritt jedoch meist bei älteren Patienten auf [35]. Für ältere bzw. weniger belastbare Patienten hatten intensitäts-reduzierte Chemotherapieansätze in palliativem Ansatz bislang wenig Aussicht auf Erfolg.

ALL-ähnliche und AML-ähnliche Induktions-Chemotherapieansätze sind mit relativ hohen Ansprechraten assoziiert, allerdings bei Erwachsenen nur von kurzer Dauer. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen die beste Chance für eine dauerhafte Remission bietet, insbesondere wenn sie während der ersten vollständigen Remission nach Induktionstherapie durchgeführt wird [29].

Das folgende Behandlungsschema zeigt einen von Experten vorgeschlagenen Behandlungsalgorithmus für die Behandlungsmöglichkeiten der BPDCN [29]. Aufgrund der begrenzten Evidenz für eine wirksame Behandlung bei BPDCN-Patienten ist demnach die klinische Studie die bevorzugte Wahl für die Ersttherapie.

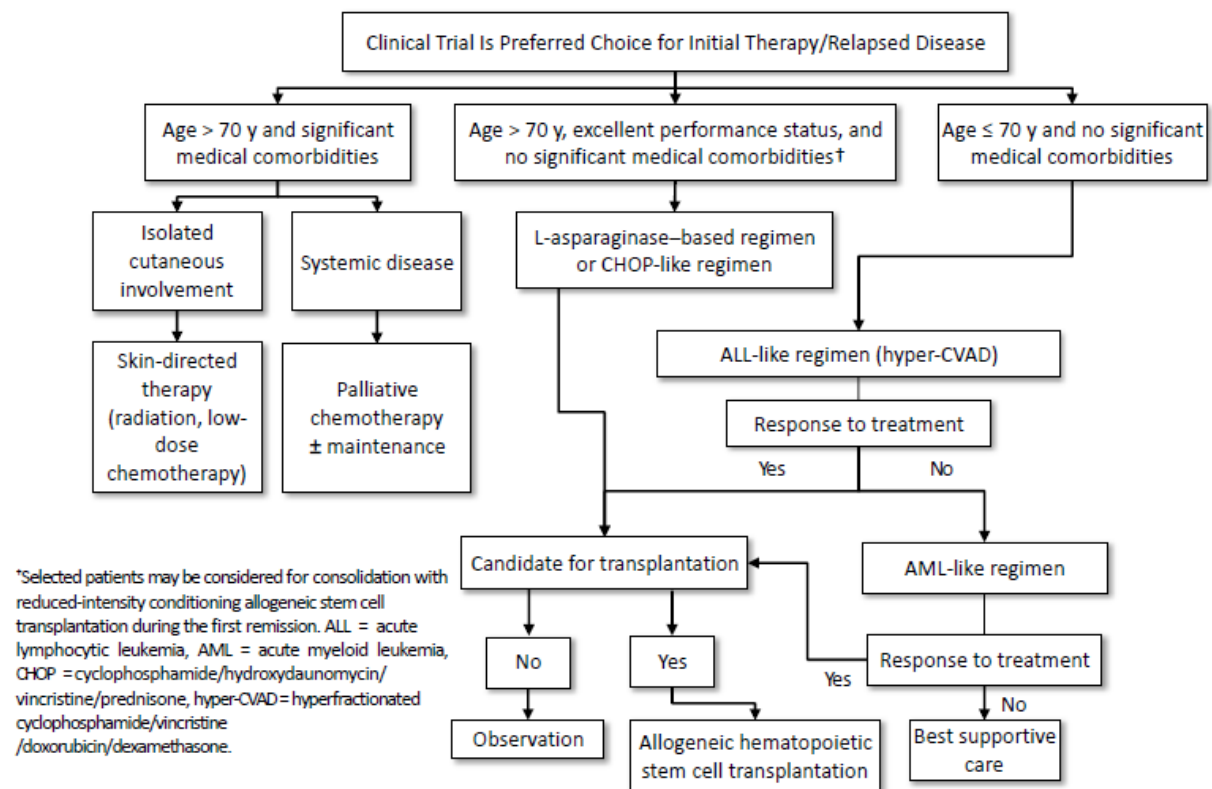


Abbildung 3-7: Behandlungsalgorithmus für die Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN) [29]

Alternativ dazu wurde auch das folgende Schema mit einem etwas anderen Behandlungsalgorithmus publiziert (Abbildung 3-8). Da Tagraxofusp zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Schemas noch nicht zugelassen war, wurde es nur im Rahmen der klinischen Studien empfohlen (SL-401 Studie).

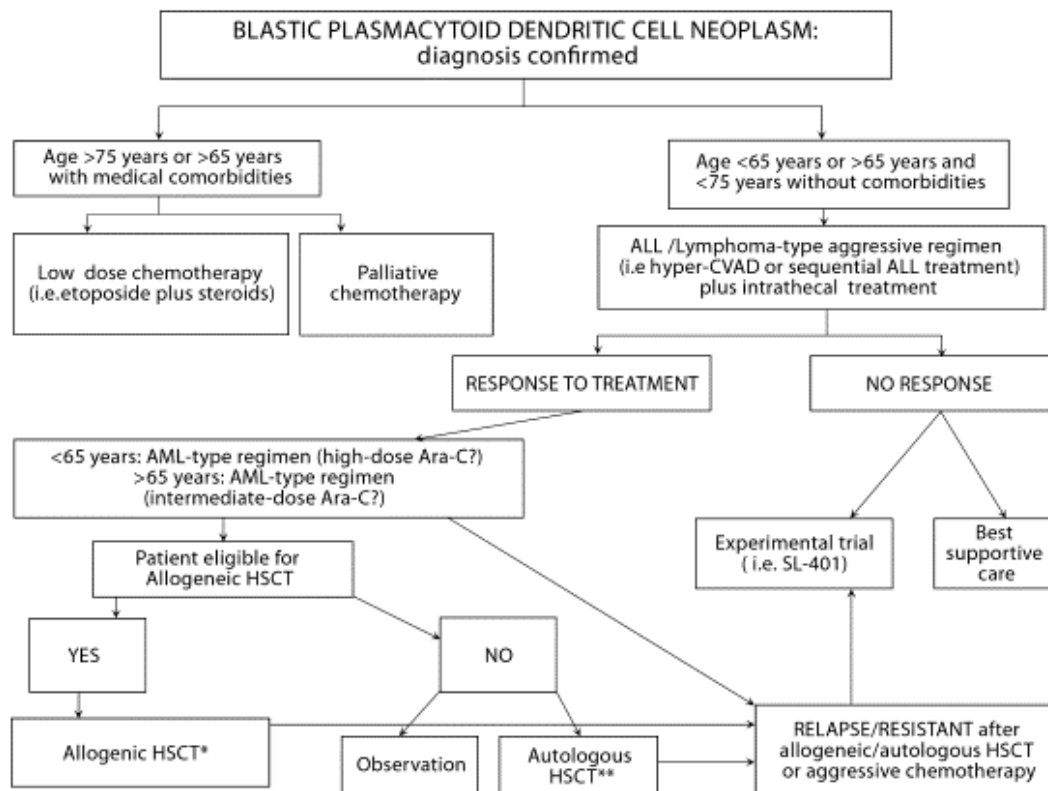


Abbildung 3-8: Behandlungsalgorithmus 2 für die Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (PBDCN) [54]

Algorithmus zur Festlegung der therapeutischen Strategie bei Patienten mit BPDCN. *Erwachsene, die nicht für eine myeloablative allogene HSZT in Frage kommen, können für Konditionierungsschemata mit reduzierter Intensität in Betracht gezogen werden. **Für die autologe HSZT-Konditionierung sollten angesichts der hohen Rate an ZNS-Beteiligung Hochdosis-Regime mit Medikamenten mit einer nennenswerten Blut-Hirn-Schranken-Penetration wie Thiotepa bevorzugt werden.

AML, akute myeloische Leukämie; ALL, akute lymphoblastische Leukämie; Ara-C, Cytarabin; HSCT, hämatopoetische Stammzelltransplantation; Hyper-CVAD, hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dexamethason/Methotrexat und Cytarabin.

Zielgerichtete Therapien

Für die Mehrheit der Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhalten können, sind neue Ansätze mit gut verträglichen zielgerichteten Therapien erforderlich.

Fortschritte beim Verständnis der Pathophysiologie und der klinischen Symptome von BPDCN können zur Entwicklung neuer Therapien mit neuen Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen führen (SL-401 AMCP Dossier; [35]). Ergebnisse früherer klinischer Studien haben potenziell wirksame Wirkstoffe ergeben. Diese Daten, die auf epigenetische Veränderungen, spezifische Signalwege oder Antigene abzielen, exprimiert von Tumorzellen, sind vielversprechend und sollten den Weg für prospektive Studien mit zielgerichteten Therapien für meist ältere Patienten mit schlechter Prognose ebnen, für die keine intensive Chemotherapie angezeigt ist [35].

Genexpressionsanalysen und immunhistochemische Analysen haben bei der BPDCN eine aberrante Aktivierung des nukleären Faktors NK-kB Signalwegs nachgewiesen. Diese Gene könnten in Zukunft eine Zielstruktur für spezifische Therapien darstellen [37].

In der Literatur wird ein dem Alter und dem klinischen Zustand der Patienten entsprechender, maßgeschneiderter Therapieansatz vorgeschlagen (Abbildung 3-8) [29; 54]. Aufgrund der relativ kurzlebigen Remissionen nach Erstlinientherapien wird das Hinzufügen weiterer myeloisch-fokussierter Behandlungen präferiert, wie die Konsolidierung mit hohen oder mittleren Dosen von Cytarabin, analog der AML-Therapie [54; 59]. Pagano *et al.* (2016) zufolge könnten dadurch minimale Resterkrankungen reduziert werden, obwohl zur Zeit noch keine Daten über diese therapeutische Möglichkeit bei der BPDCN vorliegen [19; 54; 59].

Da eine wirksame Zweitlinientherapie für Erwachsene, die ein vollständiges Ansprechen (CR) erzielen, nicht vorliegt, wird die allogene Stammzelltransplantation in der ersten Remission empfohlen [29; 54]. Eine Konditionierung mit verringerter Intensität (RIC) kann bei Erwachsenen mit vollständigem Ansprechen (CR), die aber nicht für eine myeloablative Stammzelltransplantation in Frage kommen, in Betracht gezogen werden [54]. Die autologe Stammzelltransplantation kann als sogenannte Konsolidierungstherapie bei Patienten herangezogen werden, die nicht für allogene Verfahren in Frage kommen oder bei denen zu Beginn des Krankheitsverlaufes kein geeigneter Spender verfügbar ist [54]. Außerdem kann Patienten die Teilnahme in einer klinischen Studie angeboten werden [54].

Bedarfsdeckung durch Tagraxofusp

Tagraxofusp (SL-401) ist ein neuartiges biologisch zielgerichtetes Therapeutikum, das gegen den Interleukin-3-Rezeptor (IL-3R / CD123) gerichtet ist. SL-401 ist ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus humanem IL3 (dem natürlichen Liganden von CD123), fusioniert mit einem verkürzten Diphtherietoxin (DT), das so konstruiert ist, dass IL-3 die native DT-Rezeptorbindungsdomäne ersetzt [17; 60]. Tagraxofusp wird somit aus zwei Proteinen verschiedenen Ursprungs hergestellt: ein Protein, das Krebszellen abtöten kann und ein zweites Protein, welches dafür sorgt, dass das Toxin gezielt in die Krebszellen gelangt.

Wie oben ausgeführt, wird bei BPDCN nach Möglichkeit vorzugsweise eine Stammzelltransplantation nach einer Induktionstherapie durchgeführt [17]. Mit Tagraxofusp steht eine Therapie zur Verfügung, mit der Patienten mit BPDCN diese erste Remission effektiv erreichen können. Die Entscheidung für eine nachgeschaltete (Allo-)Transplantation hängt dann von den eingangs beschriebenen Faktoren wie Alter und Begleiterkrankungen, Verfügbarkeit eines Spenders und Einwilligung des Patienten ab, ein weiterer entscheidender Faktor ist der Zustand des Patienten nach Induktionstherapie.

Das Fehlen einer spezifischen, zielgerichteten Therapie für BPDCN stellt einen großen ungedeckten Bedarf für die Patienten dar. 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) [1]. 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 [19; 49].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die BPDCN ist eine sehr seltene und aggressive hämatologische Erkrankung, die von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) herrührt und kutane Manifestationen aufweist [26; 39; 43; 61-64]. Nach Angaben des Surveillance, Epidemiology and End Results Program [65] Registers (SEER) liegt die geschätzte Inzidenz von BPDCN bei 0,41 Fällen / 1 000 000 Einwohnern in den USA. BPDCN tritt vorwiegend bei älteren Menschen auf (das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 67 Jahre) und betrifft vorwiegend Männer, mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,2 – 3,0 : 1,0 [24; 29].

Aufgrund des seltenen Auftretens der BPDCN, der nicht einfach zu stellenden Diagnose, sowie der in der Vergangenheit stattgefundenen Anpassungen in der Benennung der Erkrankung² liegen zur Inzidenz nur wenig Information vor [35; 51; 52].

Eine Schätzung der BPDCN-Inzidenz auf Grundlage der für Deutschland verfügbaren Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD), herausgegeben durch das Robert-Koch-Institut (RKI) in Berlin [67], und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland

² Bis 2008 wurde die BPDCN in der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine Einheit unter der Familie der akuten myeloischen Leukämie (AML) und verwandter Neoplasien beschrieben. 66. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellstrom-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C. D. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937-51.

Im Jahr 2016 wurde der BPDCN in der WHO-Neuklassifizierung eine eigene Kategorie unter myeloischen Neoplasmen zugewiesen, was auf ein besseres Verständnis ihrer einzigartigen Pathobiologie zurückzuführen ist 6. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M. & Vardiman, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Ibid.* 127, 2391-405.

e.V. (GEKID) [68] ist nicht direkt möglich, da die Fälle des ICD-10 Codes C86 zum Zeitpunkt der Anfrage nicht nach Untergruppen (z.B. C86.4) differenziert dargestellt wurden.

Gemäß Auskunft des Krebsregisters Schleswig-Holstein wurden bislang vier Diagnosen mit dem ICD Code C86.4 im Register für das Jahr 2017 aufgeführt (gemeldet 2020). Für Diagnosen, die vor 2016 gestellt wurden, ist eine Identifizierung von BPDCN nicht möglich, da diese zusammen mit anderen Lymphomen (z.B. unter C83.5 [Lymphoblastisches Lymphom]) dokumentiert wurden.

Eine Schätzung basierend auf den im deutschen Diagnosebezogene Fallgruppe (DRG)-System dokumentierten Fällen ist aufgrund der fehlenden Einträge unter C86.4 ebenfalls nicht möglich.

Um die Größenordnung der Auftretenshäufigkeit von BPDCN zu schätzen, wurde eine orientierende Handrecherche der Literatur durchgeführt. Diese hat gezeigt, dass für Deutschland bislang keine eigenständigen Erhebungen zur Inzidenz oder Prävalenz der BPDCN durchgeführt wurden. Die meisten Hinweise zur Inzidenz der BPDCN stammen aus den USA, Spanien, UK und Frankreich.

Im Folgenden werden vier Quellen, die zur Schätzung der Inzidenz von BPDCN in Deutschland herangezogen wurden, kurz beschrieben und die daraus resultierenden Fallzahlen für Deutschland dargestellt.

Inzidenzschätzung 1: Basis von BPDCN Daten des SEER Registers

Murthy *et al.* (2018) berichten über 219 Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2014 im US-Amerikanischen SEER [65] dokumentiert wurden und berechneten daraus eine Inzidenz des BPDCN von 0,4 Patienten pro 1 000 000 Einwohner. Die Inzidenz lag im Alter unter 20 Jahren und über 60 Jahren höher als im Altersbereich dazwischen. Die entsprechende mediane Zeit von der Diagnose bis zum Tod betrug bei Patienten im Alter unter 20 Jahren 18 Monate, im Alter von 20 bis 39 Jahren 8 Monate, im Alter von 40 bis 59 Jahren 6,5 Monate und bei über 60jährigen Patienten 4 Monate [69].

Eine eigene, aktuellere Auswertung der Daten aus dem SEER Register mit Stand von Juli 2018 bestätigt die von Murthy *et al.* geschätzte BPDCN Inzidenz von 0,4 Patienten pro 1 000 000 Einwohner für den Zeitraum von 2006 bis 2015 [65].

Basierend auf einer Bevölkerungsgröße von 83,2 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2019 entspricht dies einer jährlichen Auftretenshäufigkeit der BPDCN von ca. 34 Patienten.

Inzidenz = 83 166 711 Personen * 0,4 Krankheitsfälle / 1 000 000 Population = 34 BPDCN-Fälle pro Jahr.

Inzidenzschätzung 2: Hochrechnung auf Grundlage der AML und NHL Patientenpopulation

Bueno *et al.* (2004) [47] identifizierten in einer Serie von 392 Patienten mit akuter AML und in 739 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in Spanien fünf Fälle (drei Patienten mit Symptomen einer akuten Leukämie und zwei Patienten, die einem NHL zugeordnet waren), die klinische, morphologische und phänotypische Merkmale aufwiesen, die auf maligne dendritische Zellen (DC) hinwiesen. Auf Grundlage dieser Zahlen wurde die Inzidenz der BPDCN wie folgt geschätzt:

- 3 Patienten mit malignen DC aus 392 Patienten der AML Population: 0,77 %
- 2 Patienten mit malignen DC aus 739 Patienten der NHL Population: 0,27 %

Die Schätzung der jährlichen Inzidenz der BPDCN für Deutschland erfolgt auf Grundlage der Zahlen des ZfKD für AML (ICD-Code: C92) und NHL (ICD-Code: C82 – C86), die von 1999 bis 2016 erhoben wurden [67; 70]. Im folgenden Abschnitt wird die Vorgehensweise beschrieben.

Die von DC abgeleiteten Malignome können entweder als kutanes Lymphom oder in Form einer akuten Leukämie in Erscheinung treten, daher wurde für die Schätzung der BPDCN-Inzidenz die Anzahl der Krankheitsfälle von beiden Subpopulationen eingesetzt:

- 2016 wurden in Deutschland bei 5 681 Patienten eine AML diagnostiziert [70]. Ausgehend von einer Auftretenshäufigkeit der BPDCN von 0,77 % unter Patienten mit Verdacht auf eine AML, folgt, dass 44 Patienten pro Jahr mit BPDCN diagnostiziert werden.
- Ebenfalls aus Daten des ZfKDs geht hervor, dass im Jahr 2016 bei 17 064 Patienten in Deutschland ein NHL diagnostiziert wurde [67]. Bei einer Auftretenshäufigkeit der BPDCN von 0,27 % in dieser Patientenpopulation ergibt sich eine Anzahl von 47 BPDCN-Patienten.

Zusammengefasst waren 2016 somit ca. 91 Patienten an einer BPDCN erkrankt, was einer Inzidenz von 1,09 Neuerkrankungen / 1 000 000 Einwohner entspricht.

Basierend auf der zwischen 1999 und 2016 beobachteten durchschnittlichen Zunahme der Neuerkrankungen von 22,4 % bei AML und 46,2 % bei NHL kann von einem jährlichen Anstieg von 1,31 % bzw. 2,29 % der BPDCN Fälle ausgegangen werden (Abbildung 3-9; Tabelle 3-2, Prognose fett gedruckt).

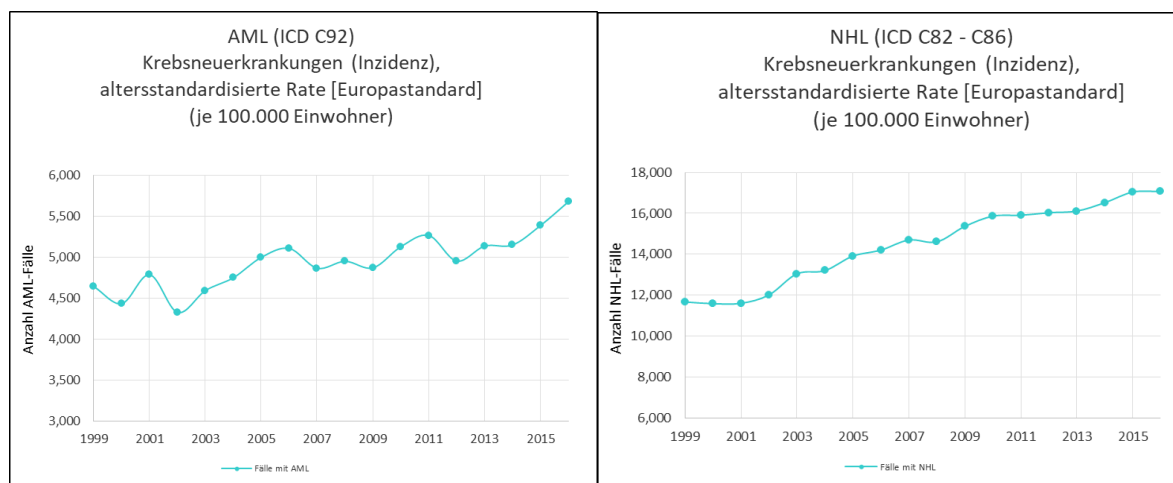


Abbildung 3-9: Darstellung der jährlichen Neuerkrankungsrate von AML und NHL von 1999 bis 2016. [70]

Tabelle 3-2: Anzahl BPDCN-Neuerkrankungen pro Jahr ausgehend von den jährlich auftretenden AML- und NHL-Fällen (Fett: Extrapolation von 2017 bis 2019).

Jahr	BPDCN Neuerkran- kungen basierend auf AML	BPDCN Neuerkran- kungen basierend auf NHL	Jährliche BPDCN Neuerkran- kungen	Jahr	BPDCN Neuerkran- kungen basierend auf AML	BPDCN Neuerkran- kungen basierend auf NHL	Jährliche BPDCN Neuerkran- kungen
1999	34	32	66	2010	40	43	83
2000	35	31	66	2011	41	43	84
2001	35	31	66	2012	39	43	82
2002	35	32	67	2013	39	43	82
2003	36	35	71	2014	38	45	83
2004	35	36	71	2015	41	46	87
2005	36	38	74	2016	43	46	89
2006	36	38	74	2017	45	48	93
2007	37	40	77	2018	45	49	94
2008	37	39	76	2019	46	50	96
2009	38	41	79				

Inzidenzschätzung 3: Hochrechnung basierend auf der Anzahl kutaner Lymphome

Dobos *et al.* (2020) [71] berichteten auf Grundlage des französischen Registers für kutane Lymphome (French Study Group on Cutaneous Lymphomas - GFELC), das alle neuen Fälle seit 1999 aufzeichnet, über BPDCN. Dabei wurden über den Zeitraum von 2015 bis 2019 bei

3 704 Personen ein kutanes Lymphom diagnostiziert. Im gleichen Zeitraum wurden 38 BPDCN-Fälle registriert, was einen Anteil von 1,0 % der kutanen Lymphome darstellt.

Basierend auf der Inzidenzrate kutaner Lymphome von 1:100 000 [58] und der von Dobos [71] festgestellten Inzidenz der BPDCN von 1,0 % der kutanen Lymphome, ergibt sich bei Anpassung an eine Inzidenz pro 1 000 000 eine Inzidenzrate von 90 BPDCN Patienten pro Jahr in Deutschland.

Inzidenz = 83 166 711 (Population Deutschland) * 1 / 100 000 (Inzidenz kutane Lymphome) * 0,01*10 = 90 Patienten pro Jahr

- Über ein ähnliches Ergebnis berichteten bereits Petrella *et al.* (2005) [72]. Die Autoren publizierten Daten von 30 klinischen Fällen (24 Fälle aus Frankreich und 6 Fälle aus den Niederlanden), die darauf hinweisen, dass bei 0,7 % der Patienten mit primärem kutanem Lymphom ein blastisches Natural Killer (NK) Zelllymphom³ (CD4+/ CD56+ hämatodermisches Neoplasma (HN)) vorliegt. Aufgrund der neueren Publikation von Dobos *et al.*, [71] wurde das Ergebnis von Petrella *et al.* nicht weiter berücksichtigt.
- Fujii *et al.*, 2020 [73] führten eine Umfrage bei japanischen Ärzten durch, mit dem Ziel, die Epidemiologie verschiedener kutaner Lymphome in Japan zu untersuchen. Von 2090 Patienten, die zwischen 2012 und 2017 ein primär kutanes Lymphom aufwiesen, wurde bei 1,9 % eine BPDCN diagnostiziert. Aufgrund der im Artikel erwähnten höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von T-Zell Lymphomen in Japan wurde diese Studie nicht weiter berücksichtigt.

Inzidenzschätzung 4: Übertragung des Resultats einer „Horizon Scanning“ Studie in England

Im Jahr 2018 führte das „Innovation Observatory“ in England für den dortigen Nationalen Gesundheitsdienst (National Health Service, NHS) ein „Horizon Scanning“ nach neuen, emergierenden Therapien durch und stellte in einem „Evidence Briefing“ die damals zugänglichen Informationen zusammen [74]. Da auch die Autoren keine relevanten epidemiologischen Studien finden konnten („There are no formal studies on the incidence of BPDCN in the general population“), präsentierten sie die Resultate einer Datenbankabfrage bei einem Register für Krankenhausaufenthalte („Hospital Episodes Statistics data for England“, 2016-2017). Im Zeitraum dieser zwei Jahre fanden sie 66 Krankenhausaufnahmen für BPDCN. Die jährliche Zahl der Fälle wird damit auf 33 geschätzt. Dies entspricht bei 55,6 Millionen [75] Einwohnern in England einer Inzidenz von 0,59 / 1 000 000. Auf Deutschland bezogen sind, ausgehend von 83,2 Millionen Einwohnern, 50 Erkrankungsfälle pro Jahr zu verzeichnen. Im genannten „Horizon Scanning“ wurde in einem Abschnitt von einer Neuerkrankungsrate von 1,2 Patienten pro 10 000 Einwohner berichtet. Der Ursprung dieser Inzidenz geht auf eine

³ ICD-10 Code C86.4 Blastisches NK-Zell-Lymphom

im Jahr 2016 erstellte „Public summary of opinion on orphan designation“ der EMA zurück, die in Zusammenarbeit mit dem früheren Sponsor (Spector Consulting SAS) erstellt wurde.

Durchschnittliche Inzidenz der BPDCN

Auf Grundlage der vier beschriebenen Inzidenzschätzungen ergibt dies eine mittlere, jährliche BPDCN-Inzidenz von 68 Neuerkrankungen mit einer Spanne von 34 bis 99 Neuerkrankungen, die für eine Therapie in Frage kommen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Zusammenstellung der Inzidenzzahlen sortiert nach dem Publikationsjahr

Jahr	Land und Quelle	Jährliche Inzidenz (Fallzahl) auf Deutschland für 2021 hochgerechnet
2018 (Murthy <i>et al.</i>) [69]	USA, SEER Datenbank	34
2004 (Bueno <i>et al.</i>) [47]	Spanien, seltene Fälle unter AML und NHL Patienten	99
2020 (Dobos <i>et al.</i>) [71]	Frankreich, Register für primäre kutane Lymphome	90
2018 (Innovation Observatory, NHS) [74]	England, Datenbank der Krankenhausaufenthalte	50
Durchschnitt		68

Zusätzliche theoretische Erwägungen zur Inzidenz

Neue Resultate von der internationalen TCGA Initiative („The Cancer Genome Atlas“; der Krebsgenomatlant) haben gezeigt, dass die Mutationsrate pro Zelle mit fortschreitendem Alter ansteigt und sich etwa alle 8 Jahre verdoppelt [16]. Außerdem ist die gesamte Mutationslast über die Lebenszeit erheblich höher in Männern als in Frauen. Da BPDCN die typische Alters- und Geschlechtsverteilung eines altersbedingten Blutkrebses zeigt (siehe Krankheitsbeschreibung unter 3.2.1), liegt nahe, dass die Inzidenz mit der Zahl der Zellen korreliert, von denen die Krankheit ausgeht. Plasmazytoide dendritische Zellen sind sehr selten und machen weniger als 0,4 % aller peripheren zellkernhaltigen Blutzellen aus [11]. Diese Zahl korreliert mit der gemessenen Frequenz in der Population, die Bueno *et al.* [47] und Petrella *et al.* [72] mit 0,3 % und 0,7 % der akuten Leukämien oder Non-Hodgkin Lymphome bestimmten. Dies bedeutet, dass die theoretischen Überlegungen basierend auf Mutationsraten aus dem TCGA Projekt und die gemessene Verteilung in der Bevölkerung von BPDCN in etwa übereinstimmen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Abschätzung der zu erwartenden Änderung bezüglich der Anzahl der BPDCN-Patienten über die nächsten 5 Jahre lassen sich die Informationen der beschriebenen Extrapolationen der Inzidenzschätzung Nr. 2 heranziehen (Tabelle 3-4).

Demnach wurde über den Zeitraum von 1999 bis 2016 ein jährlicher Anstieg der Anzahl von Patienten mit AML und NHL von durchschnittlich 1,31 % bzw. 2,29 % beobachtet. Insofern ist auch für die kommenden 5 Jahre keine relevante Veränderung der BPDCN-Fallzahlen in Deutschland zu erwarten. Unter Berücksichtigung der großen Spannweite kann davon ausgegangen werden, dass sich die Zahl der neu an BPDCN erkrankten Patienten nicht signifikant verändern wird (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Entwicklung der BPDCN-Inzidenz auf Grundlage der Inzidenzschätzung Nr. 2 (Bueno *et al.* [47])

	Jahr				
A) Inzidenzschätzung basierend auf NHL	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz von NHL (mit einer Steigerung der Inzidenz von 1,31 % pro Jahr)	19 111	19 549	19 996	20 454	20 923
Anteil BPDCN an NHL	0,27 %	0,27 %	0,27 %	0,27 %	0,27 %
Anzahl BPDCN Fälle aufgrund der NHL Inzidenz	52	53	54	56	57
B) Inzidenzschätzung basierend auf AML	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz von AML (mit einer Steigerung der Inzidenz von 2,29 % pro Jahr)	6 066	6 145	6 226	6 308	6 390
Anteil BPDCN an AML	0,77 %	0,77 %	0,77 %	0,77 %	0,77 %
Anzahl BPDCN Fälle aufgrund der AML Inzidenz	47	48	48	49	50
Gesamtzahl BPDCN Patienten (Summe aus A und B)	99	101	102	105	107

Es ist zu erwarten, dass die höhere Aufmerksamkeit, die BPDCN durch die Entwicklung einer effektiven zielgerichteten Behandlung erfährt, zu einer moderaten Steigerung der diagnostizierten Fälle führen wird. Wie die Tabelle 3-3 zeigt, hat die Studie mit der größten Wahrscheinlichkeit, alle Fälle zu finden (Bueno *et al.*, systematische Suche unter allen möglichen AML und NHL Patienten), die größte Zahl der Fälle berichtet. Somit stellen die oben berechneten Werte, basierend auf jener Studie, die beste Schätzung der zukünftigen Zahlen dar.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elzonris® (Tagraxofusp)	68 (34 bis 99)	60 (30 bis 87)
Quelle: Eigene Berechnung [76]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aufgrund der im Kapitel 3.2.3 aufgeführten Schätzungen ergibt sich eine mittlere, jährliche BPDCN-Inzidenz von 68 Neuerkrankungen mit einer Spanne von 34 bis 99 Patienten.

Basierend auf der vom Bundesamt für Statistik im Jahr 2018 durchgeführten Schätzung leben in Deutschland 83,2 Millionen Einwohner. Gemäß Angaben des GKV-Spitzenverbandes von 2017 sind in Deutschland 73,1 Millionen (87,8 % der Gesamtbevölkerung) in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [77; 78]. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet der GKV-Anteil dem der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Ausgehend von gesamthaft 68 Patienten (Spannweite: 34 bis 99 Patienten) in der Zielpopulation der Therapie ergibt sich somit eine Anzahl von 60 GKV-Patienten in der Zielpopulation ($68 \cdot 87,8\%$) mit einer Spannweite von 30 bis 87 GKV-Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tagraxofusp	Erwachsene Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	60 (30 bis 87)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinienangaben [37; 52; 58; 60; 79] und weiteren öffentlich zugänglichen Quellen.

Da die orientierende Handrecherche wenig verwertbare Informationen zur Inzidenz und Prävalenz der BPDCN ergab, wurden des Weiteren die Internetseiten des RKI, Gesundheitsberichterstattung, Statistischen Bundesamtes, G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Informationen zu BPDCN gesichtet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sullivan, J. M. & Rizzieri, D. A. 2016. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2016, 16-23.
2. Herling, M. & Jones, D. 2007. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am. J. Clin. Pathol.*, 127, 687-700.
3. Chaperot, L., Bendriss, N., Manches, O., Gressin, R., Maynadie, M., Trimoreau, F., Orfeuvre, H., Corront, B., Feuillard, J., Sotto, J. J., Bensa, J. C., Briere, F., Plumas, J. & Jacob, M. C. 2001. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, 97, 3210-7.
4. Grouard, G., Rissoan, M. C., Filgueira, L., Durand, I., Banchereau, J. & Liu, Y. J. 1997. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J. Exp. Med.*, 185, 1101-11.
5. Swerdlow SH, C. E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J 2017. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.
6. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M. & Vardiman, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391-405.
7. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2020. ICD-10-GM Version 2021, Kapitel II: Neubildungen (C00-D48).

<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-c81-c96.htm>.

8. European Medicines Agency (EMA) 2016. Public summary of opinion on orphan designation. *Recombinant human interleukin-3 truncated diphtheria toxin fusion protein for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm* https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1567-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-interleukin-3-truncated-diphtheria_en.pdf.
9. AWMF online 2017. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
10. Laturnus-Chang, O. L. M. 2018. C-Met-Expression bei kutanen Lymphomen. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/23597>.
11. Orsini, G., Legitimo, A., Failli, A., Massei, F., Biver, P. & Consolini, R. 2012. Enumeration of human peripheral blood dendritic cells throughout the life. *Int. Immunol.*, 24, 347-56.
12. Siegal, F. P., Kadowaki, N., Shodell, M., Fitzgerald-Bocarsly, P. A., Shah, K., Ho, S., Antonenko, S. & Liu, Y. J. 1999. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*, 284, 1835-7.
13. Reizis, B., Bunin, A., Ghosh, H. S., Lewis, K. L. & Sisirak, V. 2011. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.*, 29, 163-83.
14. Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L. M., de Boer, R. J., Borghans, J. A., Tesselaar, K. & Koenderman, L. 2010. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*, 116, 625-7.
15. Young, A. J. & Hay, J. B. 1995. Rapid turnover of the recirculating lymphocyte pool in vivo. *Int. Immunol.*, 7, 1607-15.
16. Podolskiy, D. I., Lobanov, A. V., Kryukov, G. V. & Gladyshev, V. N. 2016. Analysis of cancer genomes reveals basic features of human aging and its role in cancer development. *Nature communications*, 7, 12157.
17. Julia, F., Petrella, T., Beylot-Barry, M., Bagot, M., Lipsker, D., Machet, L., Joly, P., Dereure, O., Wetterwald, M., d'Incan, M., Grange, F., Cornillon, J., Tertian, G., Maubec, E., Saiag, P., Barete, S., Templier, I., Aubin, F. & Dalle, S. 2013. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol*, 169, 579-86.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016. Datenbankabfrage (zur Inzidenz von IDC-10 C91 - 95). Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.

19. Pagano, L., Valentini, C. G., Pulsoni, A., Fisogni, S., Carluccio, P., Mannelli, F., Lunghi, M., Pica, G., Onida, F., Cattaneo, C., Piccaluga, P. P., Di Bona, E., Todisco, E., Musto, P., Spadea, A., D'Arco, A., Pileri, S., Leone, G., Amadori, S., Facchetti, F. & Gimema, A. 2013. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*, 98, 239-46.
20. Julia, F., Dalle, S., Duru, G., Balme, B., Vergier, B., Ortonne, N., Vignon-Pennamen, M. D., Costes-Martineau, V., Lamant, L., Dalac, S., Delattre, C., Dechelotte, P., Courville, P., Carloti, A., De Muret, A., Fraitag, S., Levy, A., Mitchell, A. & Petrella, T. 2014. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *The American journal of surgical pathology*, 38, 673-80.
21. Armitage, J. O. 2005. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 55, 368-76.
22. Zaki, M., Zalata, K., El-Hawary, A., Eisa, N., El Ashaw, S., Shamaa, S. 2018. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Case Report and Clinicopathological Review. *J Hematol (Brossard)*, 7, 124-7.
23. Gera, S., Dekmezian, M. S., Duvic, M., Tschen, J. A., Vega, F. & Cho-Vega, J. H. 2014. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: evolving insights in an aggressive hematopoietic malignancy with a predilection of skin involvement. *The American Journal of dermatopathology*, 36, 244-51.
24. Shapiro, R., Sangle, N., Keeney, M., Chin-Yee, I.H., Cyrus, C., Lam, H. and S. 2015. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Review of Diagnosis, Pathology, and Therapy. *J. Cell Sci. Ther.*
25. Martin-Martin, L., Lopez, A., Vidriales, B., Caballero, M. D., Rodrigues, A. S., Ferreira, S. I., Lima, M., Almeida, S., Valverde, B., Martinez, P., Ferrer, A., Candeias, J., Ruiz-Cabello, F., Buadesa, J. M., Sempere, A., Villamor, N., Orfao, A. & Almeida, J. 2015. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget*, 6, 19204-16.
26. Petrella, T., Comeau, M. R., Maynadie, M., Couillault, G., De Muret, A., Maliszewski, C. R., Dalac, S., Durlach, A. & Galibert, L. 2002. 'Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *The American journal of surgical pathology*, 26, 852-62.
27. Zhang, Y. W., Zhong, J. H., Chen, X. L., Xiao, F. & Chen, F. Y. 2016. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med.*, 12, 319-22.
28. Shi, Y. & Wang, E. 2014. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 138, 564-9.

29. Riaz, W., Zhang, L., Horna, P. & Sokol, L. 2014. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control*, 21, 279-89.
30. Roos-Weil, D., Dietrich, S., Boumendil, A., Polge, E., Bron, D., Carreras, E., Iriando Atienza, A., Arcese, W., Beelen, D. W., Cornelissen, J. J., Kroger, N., Milone, G., Rossi, G., Jardin, F., Peters, C., Rocha, V., Sureda, A., Mohty, M., Dreger, P., European Group for, B., Marrow Transplantation Lymphoma, P. D. & Acute Leukemia Working, P. 2013. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 121, 440-6.
31. Dalle, S., Beylot-Barry, M., Bagot, M., Lipsker, D., Machet, L., Joly, P., Domp Martin, A., d'Incan, M., Maubec, E., Grange, F., Dereure, O., Prey, S., Barete, S., Wetterwald, M., Fraitag, S. & Petrella, T. 2010. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *Br J Dermatol*, 162, 74-9.
32. Lucioni, M., Novara, F., Fiandrino, G., Riboni, R., Fanoni, D., Arra, M., Venegoni, L., Nicola, M., Dalleria, E., Arcaini, L., Onida, F., Vezzoli, P., Travaglino, E., Boveri, E., Zuffardi, O., Paulli, M. & Berti, E. 2011. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood*, 118, 4591-4.
33. Prochaska, L., Dakhil, C. & Mathur, S. 2013. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Rapidly Progressive and Fatal Disease without Aggressive Intervention. *Clin. Med. Insights Case Rep.*, 6, 201-4.
34. Deotare, U., Yee, K. W., Le, L. W., Porwit, A., Tierens, A., Musani, R., Barth, D., Torlakovic, E., Schimmer, A., Schuh, A. C., Seftel, M., Minden, M. D., Gupta, V. & Hyjek, E. 2016. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: 10-Color flow cytometry diagnosis and HyperCVAD therapy. *Am J Hematol*, 91, 283-6.
35. Laribi, K., Denizon, N., Besancon, A., Farhi, J., Lemaire, P., Sandrini, J., Truong, C., Ghnaya, H. & Baugier de Materre, A. 2016. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: From Origin of the Cell to Targeted Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1357-67.
36. Pennisi, M., Cesana, C., Cittone, M. G., Bandiera, L., Scarpati, B., Mancini, V., Soriani, S., Veronese, S., Truini, M., Rossini, S. & Cairoli, R. 2017. A Case of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Extensively Studied by Flow Cytometry and Immunohistochemistry. *Case Rep Hematol*, 2017, 4984951.
37. MLL Münchner Leukämielabor 2019. *Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn.html>.
38. Garnache-Ottou, F., Feuillard, J., Ferrand, C., Biichle, S., Trimoreau, F., Seilles, E., Salaun, V., Garand, R., Lepelley, P., Maynadie, M., Kuhlein, E., Deconinck, E.,

- Daliphard, S., Chaperot, L., Beseggio, L., Foisseaude, V., Macintyre, E., Bene, M. C., Saas, P., Jacob, M. C., Goelams & study, G. 2009. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br J Haematol*, 145, 624-36.
39. Jacob, M. C., Chaperot, L., Mossuz, P., Feuillard, J., Valensi, F., Leroux, D., Bene, M. C., Bensa, J. C., Briere, F. & Plumas, J. 2003. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*, 88, 941-55.
40. Herling, M., Teitell, M. A., Shen, R. R., Medeiros, L. J. & Jones, D. 2003. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood*, 101, 5007-9.
41. Petrella, T., Meijer, C. J., Dalac, S., Willemze, R., Maynadie, M., Machet, L., Casasnovas, O., Vergier, B. & Teitell, M. A. 2004. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 122, 307-13.
42. Pilichowska, M. E., Fleming, M. D., Pinkus, J. L. & Pinkus, G. S. 2007. CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm ("blastic natural killer cell lymphoma"): neoplastic cells express the immature dendritic cell marker BDCA-2 and produce interferon. *Am. J. Clin. Pathol.*, 128, 445-53.
43. Reichard, K. K., Burks, E. J., Foucar, M. K., Wilson, C. S., Viswanatha, D. S., Hozier, J. C. & Larson, R. S. 2005. CD4(+) CD56(+) lineage-negative malignancies are rare tumors of plasmacytoid dendritic cells. *The American journal of surgical pathology*, 29, 1274-83.
44. Marafioti, T., Paterson, J. C., Ballabio, E., Reichard, K. K., Tedoldi, S., Hollowood, K., Dictor, M., Hansmann, M. L., Pileri, S. A., Dyer, M. J., Sozzani, S., Dikic, I., Shaw, A. S., Petrella, T., Stein, H., Isaacson, P. G., Facchetti, F. & Mason, D. Y. 2008. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, 111, 3778-92.
45. Montes-Moreno, S., Ramos-Medina, R., Martinez-Lopez, A., Barrionuevo Cornejo, C., Parra Cubillos, A., Quintana-Truyenque, S., Rodriguez Pinilla, S. M., Pajares, R., Sanchez-Verde, L., Martinez-Torrecedrada, J., Roncador, G. & Piris, M. A. 2013. SPIB, a novel immunohistochemical marker for human blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: characterization of its expression in major hematolymphoid neoplasms. *Blood*, 121, 643-7.
46. Salva, K. A., Haemel, A. K., Pincus, L. B., Liu, J., Sundram, U., Guitart, J., Longley, B. J. & Wood, G. S. 2014. Expression of CD31/PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1) by blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *JAMA Dermatol*, 150, 73-6.
47. Bueno, C., Almeida, J., Lucio, P., Marco, J., Garcia, R., de Pablos, J. M., Parreira, A., Ramos, F., Ruiz-Cabello, F., Suarez-Vilela, D., San Miguel, J. F. & Orfao, A. 2004.

- Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica*, 89, 58-69.
48. Magro, C. M., Porcu, P., Schaefer, J., Erter, J. W., Furman, R. R., Shitabata, P. K. & Crowson, A. N. 2010. Cutaneous CD4+ CD56+ hematologic malignancies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63, 292-308.
49. Martin-Martin, L., Almeida, J., Pomares, H., Gonzalez-Barca, E., Bravo, P., Gimenez, T., Heras, C., Queizan, J. A., Perez-Ceballos, E., Martinez, V., Alonso, N., Calvo, C., Alvarez, R., Caballero, M. D. & Orfao, A. 2016. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget*, 7, 10174-81.
50. Feuillard, J., Jacob, M. C., Valensi, F., Maynadie, M., Gressin, R., Chaperot, L., Arnoulet, C., Brignole-Baudouin, F., Drenou, B., Duchayne, E., Falkenrodt, A., Garand, R., Homolle, E., Husson, B., Kuhlein, E., Le Calvez, G., Sainty, D., Sotto, M. F., Trimoreau, F. & Bene, M. C. 2002. Clinical and biologic features of CD4(+)/CD56(+) malignancies. *Blood*, 99, 1556-63.
51. Kharfan-Dabaja, M. A., Lazarus, H. M., Nishihori, T., Mahfouz, R. A. & Hamadani, M. 2013. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1006-12.
52. Owczarczyk-Saczonek, A., Sokolowska-Wojdylo, M., Olszewska, B., Malek, M., Znajewska-Pander, A., Kowalczyk, A., Biernat, W., Poniatowska-Broniek, G., Knopinska-Posluszny, W., Koziol, Z., Nowicki, R. & Placek, W. 2018. Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Postepy Dermatol Alergol*, 35, 128-38.
53. Europäisches Parlament 2000. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
54. Pagano, L., Valentini, Caterina G., Grammatico, Sara, Pulsoni, Alessandro 2016. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol*, 174, 188-202.
55. Taylor, J., Haddadin, M., Upadhyay, V. A., Grussie, E., Mehta-Shah, N., Brunner, A. M., Louissaint, A., Jr., Lovitch, S. B., Dogan, A., Fathi, A. T., Stone, R. M., Tallman, M. S., Rampal, R. K., Neuberg, D. S., Stevenson, K. E., Horwitz, S. M. & Lane, A. A. 2019. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood*, 134, 678-87.
56. Certara Germany GmbH 2019. Tagraxofusp_Search Report Guidelines

57. Heinicke, T., Hutten, H., Kalinski, T., Franke, I., Bonnekoh, B. and Fischer, T. 2015. Sustained remission of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm after unrelated allogeneic stem cell transplantation-a single center experience. *Ann Hematol*, 94, 283-7.
58. Dippel Edgar, C. A., Jürgen C. Becker, Michael von Bergwelt-Baildon, Marc Beyer, Antonio Cozzio, Hans Th. Eich, Markus Follmann, Stephan Grabbe, Uwe Hillen, Wolfram Klapper, & Claus-Detlev Klemke¹², C. L., Carmen Loquai, Frank Meiß, Dominik Mestel, Dorothee Nashan, Jan P. Nicolay, Ilske Oschlies, Max Schlaak, Christoph Stoll, Tibor Vag, Michael Weichenthal, Marion Wobser, Rudolf Stadler 2017. Leitlinienreport zur S2k-Leitlinie 032-027 „Kutane Lymphome“. 32.
59. Löwenberg, B., , Thomas Pabst, M.D., Edo Vellenga, M.D., Wim van Putten, M.Sc., Harry C. Schouten, M.D., Carlos Graux, M.D., Augustin Ferrant, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Bart J. Biemond, M.D., Alois Gratwohl, M.D., Georgine E. de Greef, M.D., Leo F. Verdonck, M.D., et al., 2011. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 364, 1021-36.
60. Leukemia & Lymphoma Society 2018. Facts About Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm 8BPDCN9. *Healthcare Professionals*, No. 2
61. Bene, M. C., Feuillard, J., Jacob, M. C. & Groupe d'Etude Immunologique des, L. 2003. Plasmacytoid dendritic cells: from the plasmacytoid T-cell to type 2 dendritic cells CD4+CD56+ malignancies. *Semin Hematol*, 40, 257-66.
62. Chaperot, L., Perrot, I., Jacob, M. C., Blanchard, D., Salaun, V., Deneys, V., Lebecque, S., Briere, F., Bensa, J. C. & Plumas, J. 2004. Leukemic plasmacytoid dendritic cells share phenotypic and functional features with their normal counterparts. *Eur. J. Immunol.*, 34, 418-26.
63. Facchetti, F., Vermi, W., Mason, D. & Colonna, M. 2003. The plasmacytoid monocyte/interferon producing cells. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 443, 703-17.
64. Urosevic, M., Conrad, C., Kamarashev, J., Asagoe, K., Cozzio, A., Burg, G. & Dummer, R. 2005. CD4+CD56+ hematodermic neoplasms bear a plasmacytoid dendritic cell phenotype. *Human pathology*, 36, 1020-4.
65. National Cancer Institute 2019. Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2017 Sub (1973-2015 varying)- Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2016 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. April 2018 ed.: SEER*Stat Database.
66. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellstrom-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C. D. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937-51.

67. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019. Datenbankabfrage (zur Inzidenz von IDC-10 C82 - 85). Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
68. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019. Tabellen zum GEKID-Atlas.
69. Murthy, G. S. G., Pemmaraju, N. & Atallah, E. 2018. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk. Res.*, 73, 21-3.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019. Datenbankabfrage (zur Inzidenz von IDC-10 C92; Myeloische Leukämie). Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
71. Dobos, G., de Masson, A., Ram-Wolff, C., Beylot-Barry, M., Pham-Ledard, A., Ortonne, N., Ingen-Housz-Oro, S., Battistella, M., d'Incan, M., Rouanet, J., Franck, F., Vignon-Pennamen, M. D., Franck, N., Carlotti, A., Boulinguez, S., Lamant, L., Petrella, T., Dalac, S., Joly, P., Courville, P., Rivet, J., Dereure, O., Amatore, F., Taix, S., Grange, F., Durlach, A., Quéreux, G., Josselin, N., Moulonguet, I., Mortier, L., Dubois, R., Maubec, E., Laroche, L., Michel, L., Templier, I., Barete, S., Nardin, C., Augereau, O., Vergier, B. & Bagot, M. 2020. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol*.
72. Petrella, T., Bagot, M., Willemze, R., Beylot-Barry, M., Vergier, B., Delaunay, M., Meijer, C. J., Courville, P., Joly, P., Grange, F., De Muret, A., Machet, L., Domp Martin, A., Bosq, J., Durlach, A., Bernard, P., Dalac, S., Dechelotte, P., D'Incan, M., Wechsler, J. & Teitell, M. A. 2005. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am. J. Clin. Pathol.*, 123, 662-75.
73. Fujii, K., Hamada, T., Shimauchi, T., Asai, J., Fujisawa, Y., Ihn, H. & Katoh, N. 2020. Cutaneous lymphoma in Japan, 2012–2017: A nationwide study. *J. Dermatol. Sci.*, 97, 187-93.
74. National Institute for Health Research: Innovation Observatory Evidence Briefing September 2018: Tagraxofusp for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *NIH RIO ID: 12136 (NICE ID: 9954)*. <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/09/12136-Tagraxofusp-for-BPDCN-V1.0-SEP2018-NON-CONF.pdf>.
75. Population UK 2019. Population sizes in England, Northern Ireland, Wales and Scotland. <http://www.ukpopulation.org/countries/>.
76. Stemline Therapeutics GmbH 2021. Berechnungsschritte der Anzahl der Patienten im Abschnitt 3.2 des Modul 3A.

77. GKV Spitzenverband 2018. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp;
78. Destatis (Statistisches Bundesamt) 2019. Statistische Wochenberichte Bevölkerungsstand und Bevölkerungsbewegung. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Statistische-Wochenberichte/wochenberichte-bevoelkerung-xlsx.html>.
79. Gökbuget Nikola, C. B., Monika Brüggemann, Alexander W. Hauswirth, Urs Schanz 2018. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). *onkopedia leitlinien*, 1-29.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertende Arzneimittel				
Tagraxofusp				
Tagraxofusp	Erwachsene mit Blastischer plasmazytoider Dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Kontinuierlich in Zyklen à 21 Tagen 12 µg /kg Körpergewicht (KG) täglich 1x täglich an Tagen 1-5 eines jeden Zyklus	Zyklen 5* à 5 Tage = 25 Tage	5 Tage je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; µg: Mikrogramm; n.z. = nicht zutreffend * Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median). Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ herangezogen [1].				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-7 dargestellten Angaben zur Dosierung von Tagraxofusp basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von Elzonris® [2]. Die Behandlung mit Tagraxofusp erfolgt einmal täglich intravenös in einer Dosierung von 12 µg/kg KG an 1 – 5 Tagen (5 Gaben) in Zyklen von 21 Tagen. Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median), was insgesamt 25 Behandlungstagen im Jahr entspricht [2; 3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertende Arzneimittel			
Tagraxofusp			
Tagraxofusp	Erwachsene mit Blastischer plasmazytoider Dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Kontinuierlich in Zyklen à 21 Tagen 12 µg/kg KG täglich 1x täglich an Tagen 1-5 eines jeden Zyklus	25*
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; µg: Mikrogramm; n.z. = nicht zutreffend * Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien- Behandlung 5 Zyklen (median). Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ herangezogen [1].			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertende Arzneimittel				
Tagraxofusp				
Tagraxofusp	Erwachsene mit Blastischer plasmazytoider Dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	25*	12 µg/kg KG x 77,0 kg = 924 µg	23.100 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; n.z. = nicht zutreffend * Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median). Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ herangezogen [1].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tagraxofusp

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung im ersten Behandlungszyklus stationär und kann danach stationär oder ambulant fortgeführt werden [2]. Die Dosis beträgt 12 µg / kg KG intravenös über 15 Minuten [2]

Tabelle 3-9 basiert auf den Angaben der Gabe von Tagraxofusp in der ambulanten und stationären Versorgungssituation. Eine DDD liegt für Tagraxofusp nicht vor, weshalb der Verbrauch aus der Fachinformation genommen wird [2].

Laut Studienbericht zur Studie STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median), was insgesamt 25 Behandlungstagen im Jahr entspricht [2; 3]. Ausgehend von diesen Werten fallen somit für die Behandlung in einer Dosierung von 12 µg/kg KG insgesamt 23.100 µg an (5 Zyklen x 5 Tage x 924 µg) [2]. Es wurde von einem

durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ausgegangen, aufgeführt im Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung des statistischen Bundesamtes 2018 [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertende Arzneimittel		
Tagraxofusp		
Stationär		
Tagraxofusp	29.274,00 € ^a (24.600,00 € + 19 % MwSt.)	29.274,00 € ^a (24.600,00 € + 19 % MwSt.)
Ambulant		
Tagraxofusp	30.209,60 €	28.485,83 € [1,77 € ^b ; 1.722,00 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
n.z.	n.z.	n.z.
µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MwSt.: Mehrwertsteuer; n.z. = nicht zutreffend * jeweils unter Annahme von 19 % Mehrwertsteuer-Satz a: Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen im stationären Gebrauch bei Tagraxofusp nicht an. b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Quelle: Eigene Berechnung [4]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Fachinformation zufolge erfolgt die Behandlung mit Tagraxofusp im ersten Behandlungszyklus stationär und kann danach ambulant fortgeführt werden [2]. Es werden daher die Kosten im stationären wie auch für den ambulanten Bereich dargestellt.

Stationäre Kosten

Tagraxofusp wird im Direktbezug vom pharmazeutischen Hersteller erworben. Der Preis von Tagraxofusp versteht sich inklusive Mehrwertsteuer. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tagraxofusp nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen ebenfalls nicht an.

Ambulante Kosten

Für das zu bewertende Arzneimittel Tagraxofusp beträgt der Apothekenverkaufspreis für Tagraxofusp 30.209,60 € pro Durchstechflasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der

Herstellerabgabepreis beträgt 24.600 €). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet. Dieser beträgt 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto):

- Apothekenverkaufspreis für Tagraxofusp = 30.209,60 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 1.722,00 €

Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 28.485,83 € [5-7].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tagraxofusp	Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Erster Zyklus stationär		
		DRG R61E	1	1
		Weitere Zyklen, ambulant		
		Zubereitung Infusionslösung (analog der Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	5	20*
		Verabreichung durch einen Arzt mind. 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft [EBM 02101]	5	20*
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
DRG: Diagnosebezogene Fallgruppe; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase * Ausgehend von den klinischen Studienergebnissen der STML-401-0114 erfolgten für die Erstlinien-Behandlung 5 Zyklen (median) – davon 4 Zyklen ambulant.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen der GKV wurden anhand der Fachinformation ermittelt [2]. Die Kosten werden in den Tabellen jeweils standardisiert auf eine mediane Behandlungsdauer von 5 Zyklen angegeben.

Für die Therapie mit Tagraxofusp entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation fallen für die GKV zusätzliche Kosten für folgende Leistungen an. Die GKV-Leistungen wurden auf Basis des EBM-Katalogs des 1. Quartals 2021 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [7] und

der Onkologie Vereinbarung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe [8] vorgenommen.

Prämedikation

Zu Beginn jeder Tagraxofusp Infusion wird mit einem H1-Histamin-/H2-Histamin-Antagonisten, Corticosteroid und Paracetamol etwa 60 Minuten vorbehandelt [2]. Diese sind keine über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehenden Kosten und werden nicht abgebildet.

Stationäre Behandlung

Der Fachinformation zufolge erfolgt die Gabe des ersten Zyklus von Tagraxofusp in qualifizierten klinischen Einrichtungen [2]. Die Ermittlung des stationären Entgeltes erfolgt anhand des DRG-Fallpauschalkatalogs (Diagnosis Related Groups, DRG) [9]. Für das Gruppieren der in Frage kommenden relevanten DRG wurde die Onlineversion des G-DRG-Browsers 2021 des InEK Instituts verwendet [9] und der DRG-Webgrouper der DRG-Research-Group benutzt, der die vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zertifizierte Grouping Engine GetDRG nutzt [10]. Für die Gruppierung in eine relevante DRG sind medizinische Behandlungsinformationen erforderlich. Hierzu wurden die Onlineversionen des ICD-10-GM Version 2021 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) und des Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2021 herangezogen [11; 12]. Aufgrund der Neueinführung von Tagraxofusp liegt kein OPS-Code vor und der DRG-Katalog kann daher die Behandlung mit Tagraxofusp nicht exakt abbilden. Für die folgende Kostenherleitung werden daher näherungsweise verfügbare OPS- und DRG-Kodierungen verwendet.

Als Diagnose wird der ICD-Code C86.4: Blastisches NK-Zell-Lymphom verwendet. Für die Gabe von Tagraxofusp gemäß Fachinformation wird der erste Zyklus (Tag 1 bis 5 eines 21-tägigen Zyklus) stationär verabreicht. Bei der Induktionstherapie handelt es sich um eine nicht komplexe Chemotherapie, die mit dem OPS-Code 8-542.54 (Nicht komplexe Chemotherapie, 5 Tage und 4 oder mehr Medikamente) kodiert wird [11]. Weiterhin ist der OPS-Code 5-399.5 (Implantation oder Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie) für die erforderliche Implantation eines venösen Katheterverweilsystems bei Chemotherapie zu kodieren. Alle ICD- und OPS-Codes resultieren derzeit in der DRG R61E (Lymphom und nicht akute Leukämie ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation, mit Agranulozytose oder Portimplant. oder Komplexbehandlung MRE oder komplexer Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne intensive Chemotherapie) [9]. Die resultierende DRG ist unabhängig vom Alter und Geschlecht des erwachsenen Patienten sowie von der im Rahmen der Fachinformation vorgesehenen Verweildauer. Die für die DRG R61E festgelegte mittlere stationäre Verweildauer von 9,2 Tagen und untere Grenzverweildauer von 3 Tagen werden bei dem ersten Zyklus von 5 Tagen bei einer 21-tägigen Gesamtdauer eingehalten bzw. nicht unterschritten.

Im Folgenden werden die stationären Kosten in Tabelle 3-12 dargestellt. Das Relativgewicht der ermittelten DRG R61E wird mit dem derzeit geltenden Bundesbasisfallwert (BBFW) in Höhe von 3.747,98 € und der neu eingeführten Pflegepauschale/Tag in Höhe von 163,09 € multipliziert, um die DRG-Kosten zu ermitteln:

$$[1,357 * 3.747,98 \text{ €} + (163,09 \text{ €} * 0,7573 * 9,2)] [13].$$

Tabelle 3-12: Herleitung der Kosten im stationären Bereich – Behandlung mit Tagraxofusp

Eingabekategorien	Beschreibung der Eingabe	ICD-10 / OPS
Hauptdiagnose (ICD-10-Code)	Blastisches NK-Zell-Lymphom	86.4
Nebendiagnose (ICD-10-Code)	-	-
Prozeduren (OPS)	Nicht komplexe Chemotherapie, 5 Tage und 4 oder mehr Medikamente	8-542.54
	Implantation oder Wechsel von venösen Katheterversweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie)	5-399.5
Relevante DRG	Beschreibung der DRG	DRG-Kosten
R61E	Lymphom und nicht akute Leukämie ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation, mit Agranulozytose oder Portimplant. oder Komplexbehandlung MRE oder komplexer Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne intensive Chemotherapie	Bewertungsrelation: 1,357 Bewertungsrelation Pflege / Tag: 0,7573 Bundesbasisfallwert: 3.747,98 € Entspricht DRG-Wert: 6.222,28 €
ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel; DRG = Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)		
Quelle: Eigene Berechnung [4]		

Ambulante Behandlung

1. Für die Herstellung der Infusionslösung ist für die „Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit“ ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig [6].

Diese Leistung fällt pro applikationsfertiger Einheit an.

2. Verabreichung durch einen Arzt mindestens 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft.

Die Verabreichung von Tagraxofusp sollte gemäß Fachinformation unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen [2]. Die Infusion von Tagraxofusp kann bei einer Mindestdauer von 60 Minuten über die EBM Ziffer 02101 abgerechnet werden [10]. Die Anzahl der EBM-Leistungen beträgt 1 x pro Gabe im 21-tägigen Zyklus bis zu einer Gesamtzahl von 20 EBM-Leistungen pro Jahr. Während der Anwendung von Tagraxofusp sind besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung entsprechend der Fachinformation zu beachten. Die Patienten sollen „[...] während und nach der Infusion sorgfältig überwacht [...]“ werden.

Die damit verbundenen Kosten werden je Zyklus angesetzt, bis zu einer medianen Anzahl von 20 ambulanten Behandlungen pro Jahr.

3. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Vor der Verabreichung der Tagraxofusp-Infusion soll ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Kosten hierfür sind keine über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehenden Kosten und werden nicht abgebildet.

4. Überwachung der Leberfunktion (GPT/AST und GOT/ALT) zu Beginn der Behandlung

Die Leberfunktion soll regelmäßig vor jeder Behandlung kontrolliert und während der Behandlung routinemäßig geprüft werden. Hierfür sollen die Spiegel der Alanine Aminotransferase (ALT) und Aspartase Aminotransferase (AST) bestimmt werden. Diese sind keine über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehenden Kosten und werden nicht abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Stationär:	
DRG R61E	6.222,28 €
Ambulant:	
Zubereitung Infusionslösung (analog der Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit)	81 €
Verabreichung durch einen Arzt mindestens 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion pro applikationsfertiger Einheit	18,36 €
DRG: Diagnosis Related Group Referenzen: KBV, GKV Spitzenverband, InEK [6; 7; 9]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. Oktober 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an [6]. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

Die Kosten für die Überwachung während und nach der Infusion werden für eine Dauer von mindestens 60 Minuten berechnet und betragen 18,36 € pro Infusion (EBM GOP 02101) [7]. Die GOP 02101 ist je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Es ergeben sich bis zu 20 abrechenbare Tage für ein Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tagraxofusp	Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Stationär	
		DRG R61E	6.222,28 €
		Ambulant	
		Zubereitung Infusionslösung (analog der Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe)	1.620,00 €*

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Stationär					
Tagraxofusp	Erwachsene mit blastischer plasmazytoide r dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	146.370,00 €	6.222,28 €	-	152.592,28 €
Ambulant					
Tagraxofusp	Erwachsene mit blastischer plasmazytoide r dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	569.716,60 €	367,20 €	1.620,00 €	571.703,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
Quelle: Eigene Berechnung [4]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Tagraxofusp infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt.

Die heterogene Ausprägung der klinischen Merkmale von BPDCN führt dazu, dass ein Teil der Patienten möglicherweise nicht korrekt diagnostiziert wird.

Kontraindikation

Gemäß Fachinformation ist lediglich eine Allergie gegen Tagraxofusp oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (Trometamol, Natriumchlorid, Sorbit (E420)) benannt [2]. Tagraxofusp soll nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Der Anteil der Patienten, auf den dies zutrifft, wird für die Ermittlung der Versorgungsanteile als vernachlässigbar betrachtet.

Therapieabbrecher

In Stufe 1-4 der Studie STML-401-0114 traten bei fünf Patienten (7,6 %) Therapieabbrüche aufgrund eines UE auf.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie und den fehlenden Alternativen kann der Versorgungsanteil derzeit nicht abgeschätzt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Der verwendete DRG-Grouper ist auf der Seite der DRG-Research-Group abrufbar [10].

Die Bewertungsrelationen der DRG-Fallpauschalen sind dem Fallpauschalenkatalog 2020 entnommen [9], der G-DRG-Report-Browser 2021 online ist auf der Seite des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) abrufbar [9].

Der Bundesbasisfallwert 2021 ist der Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 des Gesetzes über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (KHEntgG) für den Vereinbarungszeitraum 2021 entnommen [13].

Der ICD-10-GM-Katalog sowie die OPS sind in der Version 2020 der Seite des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen [11; 12].

Die zusätzlich anfallenden ambulanten Kosten wurden der Online-Version des EBM [7] entnommen. Die Symbolnummern wurden der onkologischen Abrechnung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe [8] und der Anlage 3 der Preisbildung für parenterale Lösungen [6] entnommen.

Angaben zur Behandlung und Medikation von Tagraxofusp sind dem klinischen Studienreport STML-401-0114 und der Fachinformation entnommen [2; 3].

Der Preis von Tagraxofusp basiert auf der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Destatis (Statistisches Bundesamt 2018. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf;jsessionid=F74F0112CAA87FEB4987EF5263BDB44C.internet711?__blob=publicationFile&v=4.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ELZONRIS® (Tagraxofusp)
3. Stemline Therapeutics 2018. Clinical Study Report STML-401-0114.
4. Stemline Therapeutics GmbH 2021. Berechnungsschritte der Kosten der Therapie im Abschnitt 3.3 des Modul 3A.
5. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html.
6. GKV-Spitzenverband. 2021. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand 15. Februar 2021.
 7. KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) 2021. EBM Online-Version (Einheitlicher Bewertungsmaßstab). <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
 8. KVWL (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe) 2021. Symbolnummern für die Abrechnung - Onkologievereinbarung. 21.1.3, 158.
 9. InEK - Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus 2021. G-DRG-Report-Browser 2021 online. https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser_2021.
 10. DRG-Research-Group 2021. Webgrouper https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=107.
 11. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2021. OPS Version 2021. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/>.
 12. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2020. ICD-10-GM Version 2021, Kapitel II: Neubildungen (C00-D48). <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-c81-c96.htm>.
 13. GKV Spitzenverband 2021. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind dem European Public Assessment Report (EPAR) – Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Tagraxofusp entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte des EPAR - Anhang I) [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Anwendung von Elzonris® muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten hat.

Anforderungen an die Infrastruktur

Eine geeignete Reanimationsausrüstung muss zur Verfügung stehen.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 des EPAR – Anhang I)

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 (Abschnitt 4.4 des EPAR – Anhang I).

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 (Abschnitt 4.4 des EPAR – Anhang I).

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.

Vormedikation

Die Patienten müssen etwa 60 Minuten vor Infusionsbeginn eine Vorbehandlung mit einem H1-Histamin-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin-Hydrochlorid), einem H2-Histamin-Antagonisten (z. B. Ranitidin), einem Corticosteroid (z. B. 50 mg intravenöses Methylprednisolon oder ein gleichwertiges Arzneimittel) und Paracetamol erhalten (Abschnitt 4.4 des EPAR – Anhang I).

Dosisanpassungen

Vor der Zubereitung jeder Dosis Elzonris® sind die Vitalparameter sowie die Albumin-, Transaminasen- und Kreatinin-Werte zu kontrollieren, siehe Tabelle 3-16 bezüglich der empfohlenen Dosisanpassungen und Tabelle 3-17 bezüglich der Leitlinien für die Behandlung eines Kapillarlecksyndroms (CLS).

Während der Behandlung müssen die Vitalparameter regelmäßig kontrolliert werden.

Tabelle 3-16: Empfohlene Anpassungen des Dosierungsschemas von Elzonris®

Parameter	Schweregradkriterien	Dosisanpassung
Serumalbumin	Serumalbumin <3,5 g/dl oder Abnahme um $\geq 0,5$ g/dl gegenüber dem vor Beginn des laufenden Zyklus gemessenen Wert	Siehe Leitlinien für die CLS-Behandlung (Tabelle 3-17)
Körpergewicht	Gewichtszunahme um $\geq 1,5$ kg gegenüber dem Körpergewicht vor der Behandlung am vorherigen Behandlungstag	Siehe Leitlinien für die CLS-Behandlung (Tabelle 3-17)
Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)	Anstieg von ALT oder AST auf das > 5-Fache des oberen Normalwerts	Mit der Behandlung warten, bis die Transaminasenanstiege das $\leq 2,5$ -Fache des oberen Normalwerts betragen.
Serumkreatinin	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 μ mol/l) oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/Minute	Mit der Behandlung warten, bis der Serumkreatininwert auf $\leq 1,8$ mg/dl (159 μ mol/l) gesunken ist oder die Kreatinin-Clearance bei ≥ 60 ml/Minute liegt.
Systolischer Blutdruck	Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder ≤ 80 mmHg	Mit der Behandlung warten, bis der systolische Blutdruck < 160 mmHg oder > 80 mmHg liegt.
Herzfrequenz	Herzfrequenz ≥ 130 S/min oder ≤ 40 S/min	Mit der Behandlung warten, bis die Herzfrequenz < 130 S/min oder > 40 S/min liegt.
Körpertemperatur	Körpertemperatur ≥ 38 °C	Mit der Behandlung warten, bis die Körpertemperatur < 38 °C beträgt.

Parameter	Schweregradkriterien	Dosisanpassung
Überempfindlichkeitsreaktionen	Leicht oder mittelschwer	Mit der Behandlung warten, bis die leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktion abgeklungen ist. Die Elzonris®-Behandlung mit der gleichen Infusionsrate wieder aufnehmen.

Tabelle 3-17: Leitlinien für die Behandlung eines Kapillarlecksyndroms (CLS)

Zeitpunkt des Auftretens	CLS-Anzeichen/Symptom	Empfohlene Maßnahme	Einstellung der Elzonris®-Dosis
Vor der ersten Dosis Elzonris® in Zyklus 1	Serumalbumin < 3,2 g/dl	Anwendung von Elzonris®, wenn Serumalbumin $\geq 3,2$ g/dl liegt.	
Während der Elzonris®-Behandlung	Serumalbumin < 3,5 g/dl	Gabe von 25 g intravenösem Albumin alle 12 Stunden (oder häufiger, falls zweckmäßig), bis das Serumalbumin $\geq 3,5$ g/dl liegt UND nicht um $\geq 0,5$ g/dl niedriger ist als der vor Beginn der Elzonris®-Behandlung im laufenden Zyklus gemessene Albumin-Wert	Mit der Behandlung warten, bis das relevante CLS-Anzeichen/Symptom abgeklungen ist. ¹
	Serumalbumin um $\geq 0,5$ g/dl niedriger als der vor Beginn der Elzonris®-Behandlung im laufenden Zyklus gemessene Albumin-Wert		
	Das Körpergewicht vor der Behandlung ist um $\geq 1,5$ kg höher als das Körpergewicht vor der Behandlung am Vortag	Gabe von 25 g intravenösem Albumin (alle 12 Stunden oder häufiger, falls zweckmäßig) und Management des Flüssigkeitsstatus wie es klinisch angezeigt ist (z. B. allgemein mit intravenösen Flüssigkeitsgaben und Vasopressoren bei Hypotonie und mit Diuretika bei Normotonie oder Hypertonie) bis zur Rückbildung der Gewichtszunahme (d. h. die Gewichtszunahme beträgt nicht mehr $\geq 1,5$ kg gegenüber dem Körpergewicht vor der Behandlung am Vortag.).	
	Ödem, Hypervolämie und/oder Hypotonie	Gabe von 25 g intravenösem Albumin (alle 12 Stunden oder häufiger, falls zweckmäßig), bis der Serumalbumin-Wert $\geq 3,5$ g/dl liegt. Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon (oder einem gleichwertigen Arzneimittel) pro Tag bis zur Rückbildung des CLS-Anzeichens/Symptoms oder wie es klinisch angezeigt ist. Aggressives Management des Flüssigkeitsstatus und der Hypotonie, falls vorhanden, ggf. mit intravenösen Flüssigkeitsgaben und/oder Diuretika	

Zeitpunkt des Auftretens	CLS-Anzeichen/Symptom	Empfohlene Maßnahme	Einstellung der Elzonris®-Dosis
		oder einer anderen Blutdruckbehandlung bis zur Rückbildung des CLS-Anzeichens/Symptoms oder wie es klinisch angezeigt ist.	
¹ Wenn mit der Elzonris®-Dosis abgewartet wird: - Die Behandlung mit Elzonris® kann im gleichen Zyklus wieder aufgenommen werden, wenn sich alle Anzeichen/Symptome des CLS zurückgebildet haben und bei dem Patienten keine Maßnahmen zur Behandlung der hämodynamischen Instabilität erforderlich waren. - Die Behandlung soll für den Rest des Zyklus unterbleiben, wenn sich die Anzeichen/Symptome des CLS nicht zurückgebildet haben oder wenn bei dem Patienten Maßnahmen zur Behandlung einer hämodynamischen Instabilität erforderlich waren (z. B. erforderliche intravenöse Flüssigkeitsgaben und/oder Vasopressoren zur Behandlung von Hypotonie) (auch nach der Rückbildung). - Die Behandlung kann im nächsten Zyklus nur dann wieder aufgenommen werden, wenn sich alle Anzeichen/Symptome des CLS zurückgebildet haben und der Patient hämodynamisch stabil ist.			

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 des EPAR – Anhang I).

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 des EPAR – Anhang I).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 des EPAR – Anhang I).

Im Allgemeinen war die Sicherheit bei mit Elzonris® behandelten älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und Patienten unter 65 Jahren vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elzonris® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 des EPAR – Anhang I). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Elzonris® ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Die zubereitete Dosis verdünntes Elzonris® ist mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen über 15 Minuten zu geben. Die Gesamtinfusionsdauer ist zu kontrollieren und die vollständige Dosis sowie die 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen sind innerhalb von 15 Minuten mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen zu geben.

Elzonris® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden. Es muss über eine gesonderte intravenöse Leitung gegeben und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vor der Infusion muss ein venöser Zugang hergestellt und mittels 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen aufrechterhalten werden.

Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 des EPAR – Anhang I.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 des EPAR – Anhang I)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 des EPAR – Anhang I genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4 des EPAR – Anhang I)

Rückverfolgbarkeit

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 Kapillarlecksyndrom (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 des EPAR – Anhang I).

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 3-18).

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 des EPAR – Anhang I).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Elzonris® berichtet. Häufig gemeldete Reaktionen waren (generalisierter/makulo-papulöser) Ausschlag, Giemen, Pruritus, 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 des EPAR – Anhang I).

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 des EPAR – Anhang I).

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 Tumormasse 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 des EPAR – Anhang I). 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 Transaminasenwerten vom $\leq 2,5$ -Fachen des oberen Normalwerts wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2 des EPAR – Anhang I).

Läsionen des Plexus choroideus

In präklinischen Studien wurde eine Entzündung im Bereich des Plexus choroideus festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 des EPAR – Anhang I). Dieser Befund wurde in klinischen Studien nicht beobachtet, aber wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Schädigung im 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“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (4.5 des EPAR – Anhang I)

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (4.6 des EPAR – Anhang I)

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.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Elzonris® bei Schwangeren vor.

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 des EPAR – Anhang I).

Elzonris® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tagraxofusp aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Elzonris® und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Tagraxofusp durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 des EPAR – Anhang I). Es liegen keine Daten über die Wirkung von Tagraxofusp auf die Fertilität des Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (4.7 des EPAR – Anhang I)

Elzonris® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (4.8 des EPAR – Anhang I)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während der Behandlung mit Elzonris® auftreten kann, ist ein CLS (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), das bei 18 % der Patienten gemeldet wurde. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CLS betrug 6 Tage.

Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der mit Elzonris® behandelten Patienten auftraten, waren Hypoalbuminämie, Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie, Übelkeit, Fatigue und Pyrexie.

Nebenwirkungen von Grad 3 und höher nach den CTCAE-Kriterien (*Common Terminology Criteria for Adverse events*), die bei > 5 % der Patienten auftraten, waren Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie und Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit sowie nach bevorzugten Begriffen aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien für das Auftreten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien an Patienten mit Krebserkrankungen des blutbildenden Systems (N=176) festgestellt, darunter 89 Patienten mit BPDCN. In diesen Studien wurde Elzonris® als Monotherapie in Dosen von 7 µg/kg (12/176, 7 %), 9 µg/kg (9/176, 5 %) und 12 µg/kg (155/176, 88 %) angewendet. Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen bei Patienten mit BPDCN waren mit denen der gesamten untersuchten Population vergleichbar.

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Zellulitis Gelegentlich Pneumonie Harnwegsinfektion Gingivitis	Keine
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie Anämie Häufig Febrile Neutropenie Neutropenie Leukopenie Leukozytose Lymphopenie	Sehr häufig Thrombozytopenie Häufig Febrile Neutropenie Anämie Neutropenie Leukopenie Lymphopenie Gelegentlich Leukozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Zytokinfreisetzungssyndrom	Gelegentlich Zytokinfreisetzungssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Hypoalbuminämie Häufig Verminderter Appetit Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hyperurikämie Hypokalziämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie Hypokaliämie	Häufig Tumorlysesyndrom Hyperglykämie Hypoalbuminämie Hyponatriämie Gelegentlich Hyperurikämie Hypokalziämie Hypokaliämie Laktatazidose Azidose

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
	Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Gelegentlich Hypophosphatämie Laktatazidose Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Verwirrheitszustand Gelegentlich Angst Depression Insomnie Veränderungen des mentalen Zustands	Keine
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Synkope Kopfschmerz Schwindelgefühl Gelegentlich Enzephalopathie Metabolische Enzephalopathie Apoplexie Gesichtslähmung Dysgeusie Rezidiv einer multiplen Sklerose Somnolenz Parästhesie Parosmie Periphere motorische Neuropathie Periphere sensorische Neuropathie	Häufig Synkope Gelegentlich Apoplexie Metabolische Enzephalopathie
Augenerkrankungen	Häufig Verschwommenes Sehen Gelegentlich Bindehautblutung Okulare Hyperämie Mouches volantes	Keine
Herzerkrankungen	Häufig Perikarderguss Tachykardie Sinustachykardie Gelegentlich Kammerflimmern Supraventrikuläre Extrasystolen Vorhofflimmern Bradykardie Myokardinfarkt	Gelegentlich Kammerflimmern Perikarderguss Sinustachykardie Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie ^a Häufig Hitzegefühl Gelegentlich Hypertonie Hämatom	Häufig Kapillarlecksyndrom Hypotonie

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Hypoxie Lungenödem Dyspnoe Epistaxis Pleuraerguss Husten Gelegentlich Ateminsuffizienz Giemen Oropharyngeale Schmerzen Tachypnoe	Häufig Hypoxie Lungenödem Gelegentlich Ateminsuffizienz Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Sehr häufig Übelkeit Erbrechen Häufig Dysphagie Diarrhoe Stomatitis Dyspepsie Mundtrockenheit Obstipation Gelegentlich Aufgetriebener Bauch Abdominalschmerz Zahnfleischbluten Blasenbildung auf der Zunge Zungenhämatom	Gelegentlich Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Hyperbilirubinämie	Keine
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Häufig Pruritus Ausschlag ^b Hyperhidrose Petechien Gelegentlich Angioödem Gesichtsschwellung Palmar-plantares Erythrodyästhesie- Syndrom Urtikaria Alopezie Hautschmerzen Stauungsdermatitis Kalter Schweiß Hauttrockenheit	Gelegentlich Angioödem Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Rückenschmerzen Knochenschmerzen Myalgie Arthralgie Schmerzen in einer Extremität Muskelschwäche Gelegentlich	Gelegentlich Rückenschmerzen Arthralgie Rhabdomyolyse

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
	Skelettmuskelschmerzen Kokzygodynie Muskelkrämpfe Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akuter Nierenschaden Gelegentlich Nierenversagen Harnverhalt Schmerzen im Harntrakt Pollakisurie Proteinurie	Gelegentlich Akuter Nierenschaden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Pyrexie Schüttelfrost Fatigue ^c Peripheres Ödem ^d Häufig Grippeartige Erkrankung Brustkorbschmerzen Schmerzen Unwohlsein Gelegentlich Arzneimittelunverträglichkeit Hypothermie Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	Häufig Fatigue Gelegentlich Pyrexie Schüttelfrost Peripheres Ödem Arzneimittelunverträglichkeit
Untersuchungen	Sehr häufig Transaminasen erhöht ^e Gewichtszunahme Häufig QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Kreatinin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert International Normalised Ratio (INR) erhöht Gelegentlich Fibrinogen im Blut vermindert Bakterientest positiv Gewichtsabnahme	Sehr häufig Transaminasen erhöht Gelegentlich QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Bakterientest positiv
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Infusionsbedingte Reaktion Kontusion	Gelegentlich Infusionsbedingte Reaktion

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher
^a Beinhaltet verfahrensbedingte Hypotonie, orthostatische Hypotonie ^b Beinhaltet pustulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag ^c Beinhaltet Asthenie, Lethargie ^d Beinhaltet generalisiertes Ödem, Ödem, periphere Schwellung, Flüssigkeitsretention, Flüssigkeitsüberlastung, periorbitales Ödem, Hypervolämie ^e Beinhaltet ALT/AST erhöht, erhöhte Leberfunktionswerte, erhöhte Leberenzyme		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kapillarlecksyndrom

Ein Kapillarlecksyndrom wurde bei 18 % (32/176) der Patienten festgestellt, darunter 12 % (21/176) mit Grad 2, 3 % (6/176) mit Grad 3, 1 % (2/176) mit Grad 4 sowie 1,7 % (3/176) mit tödlichem Verlauf. Von den 25 Patienten, die nach dem Auftreten eines CLS die Behandlung wieder aufnahmen, kam es nur bei 1 Patienten zum Wiederauftreten des CLS. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CLS war kurz (6 Tage) und bis auf 2 Patienten trat das CLS bei allen erstmals in Behandlungszyklus 1 auf. Bei keinem Patienten trat das CLS erstmals nach Zyklus 2 auf. Die Gesamtinzidenz des CLS war bei Patienten mit BPDCN vergleichbar (20 %, 18/89), darunter 12 % (11/89) mit Grad 2, 2 % (2/89) mit Grad 3, 2 % mit Grad 4 (2/89) und 3 Fälle (3 %) mit tödlichem Ausgang. Die Patienten müssen vor der Anwendung von Elzonris® eine adäquate Herzfunktion haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 des EPAR- Anhang I).

Lebertoxizität

ALT- und AST-Anstiege wurden von 47 % (83/176) bzw. 46 % (81/176) der mit einer Elzonris®-Monotherapie behandelten Patienten als Nebenwirkungen gemeldet. ALT- und AST-Anstiege $\geq$ Grad 3 wurden bei 23 % (40/176) bzw. 23 % (40/176) der Patienten gemeldet. Leberenzymanstiege traten bei den meisten Patienten in Zyklus 1 auf und erwiesen sich nach Behandlungsunterbrechungen als reversibel (siehe Abschnitt 4.4 des EPAR – Anhang I). Bei BPDCN-Patienten wurden eine ähnliche Zeit für das Auftreten und eine ähnliche Inzidenz beobachtet, wobei 51 % (45/89) der Patienten ALT- und AST-Anstiege als Nebenwirkungen zeigten, 23 % (40/89) waren $\geq$ Grad 3. Zwei BPDCN-Patienten erfüllten die Laborkriterien für das Hy's Gesetz. In beiden Fällen wurden die Laborwertanomalien in Zyklus 1 festgestellt.

Blutbildanomalien

Thrombozytopenie wurde bei 30 % (53/176) der Patienten mit Elzonris®-Monotherapie und bei 35 % (31/89) der BPDCN-Patienten gemeldet. Eine Thrombozytopenie von Grad $\geq$ 3 wurde bei 23 % (40/176) der Patienten mit Elzonris®-Monotherapie und bei 26 % (23/89) der BPDCN-Patienten gemeldet. Die meisten Thrombozytopenie-Ereignisse wurden in Behandlungszyklus 1 und 2 gemeldet. Neutropenie wurde von 9 % (15/176) der Patienten mit

Elzonris®-Monotherapie und von 11 % (10/89) der BPDCN-Patienten gemeldet, wobei Ereignisse $\geq$ Grad 3 bei 6 % (11/176) bzw. 8 % (7/89) gemeldet wurden.

Überempfindlichkeit

Auf Überempfindlichkeit hinweisende Reaktionen wurden bei 19 % (33/176) der Patienten mit Elzonris®-Monotherapie und bei 17 % (15/89) der BPDCN-Patienten gemeldet, wobei Ereignisse $\geq$ Grad 3 bei 3 % (6/176) bzw. 4 % (4/89) gemeldet wurden (siehe Abschnitt 4.4 des EPAR – Anhang I).

Immunogenität

Die Immunantwort wurde durch Beurteilung der Bindungsreaktivität gegen Tagraxofusp im Serum (Anti-Drug-Antikörper; ADA) und die Untersuchung neutralisierender Antikörper durch Hemmung der funktionellen Aktivität untersucht. Die Immunantwort wurde mithilfe von zwei Immunassays bewertet. Mit dem ersten Assay wurde die gegen Tagraxofusp (ADA) gerichtete Reaktivität nachgewiesen, und mit dem zweiten Assay die Reaktivität gegen den Interleukin-3 (IL 3)-Teil von Tagraxofusp. Zwei zellbasierte Assays wurden verwendet, um das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern durch Hemmung einer zellbasierten funktionellen Aktivität zu untersuchen.

Von den 190 Patienten, die in vier klinischen Studien mit Elzonris® behandelt wurden:

- wurden 94 % (176/187) der Patienten, die für das Vorliegen bereits bestehender ADA zu Studienbeginn vor der Behandlung auswertbar waren, als positiv bestätigt und 27 % waren positiv für das Auftreten neutralisierender Antikörper. Die hohe Prävalenz von ADA zu Studienbeginn war aufgrund einer Diphtherie-Impfung zu erwarten.
- wurden 100 % (N=170) der Patienten, die für unter der Behandlung auftretende ADA auswertbar waren, positiv getestet, wobei die meisten Patienten am Ende des 2. Behandlungszyklus mit Elzonris® einen Anstieg des ADA-Titers zeigten.
- waren 92 % (155/169) der ADA-positiven Patienten, die für das Vorliegen neutralisierender Antikörper nach der Behandlung auswertbar waren, positiv für neutralisierende Antikörper.
- wurden 75 % (129/171) der Patienten, die für unter der Behandlung auftretende Anti-IL-3-Antikörper auswertbar waren, positiv getestet. Die meisten Patienten wurden im 3. Behandlungszyklus mit Elzonris® positiv getestet.
- waren 74 % (93/126) der Patienten, die positiv auf Anti-IL-3Antikörper getestet wurden und für das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern auswertbar waren, positiv für neutralisierende Antikörper.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in EPAR – Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung (4.9 des EPAR – Anhang I)

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Elzonris® gemeldet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss sofort eine geeignete symptomatische Behandlung bereitgestellt werden.

Inkompatibilitäten (6.2 des EPAR – Anhang I)

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 des EPAR – Anhang I aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (6.3 des EPAR- Anhang I)

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Anbruch: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung einer Infusionslösung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität ist bei 25 °C für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsbedingungen und -fristen während des Gebrauchs vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (6.4 des EPAR – Anhang I)

Im gefrorenen Zustand lagern und transportieren (-20 °C ±5 °C).

Nach dem Auftauen nicht mehr einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 des EPAR – Anhang I.

Art und Inhalt des Behältnisses (6.5 des EPAR – Anhang I)

Durchstechflasche aus Typ-I-Plus-Glas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel mit 1 ml-Konzentrat.

Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (6.6 des EPAR – Anhang I)

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Maßnahmen für die korrekte Handhabung, einschließlich des Tragens einer persönlichen Schutzausrüstung (z. B. Schutzhandschuhe), und für die Beseitigung von Arzneimitteln gegen Krebs sind zu beachten.

Die Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachperson unter Einhaltung einer geeigneten aseptischen Vorgehensweise, die während des gesamten Umgangs mit diesem Arzneimittel beibehalten wird, zubereitet werden.

Zubereitung und Anwendung

Zubereitung der Infusion

Vor dem Auftauen von Elzonris® ist sicherzustellen, dass die folgenden, für die Zubereitung und Anwendung der Dosis erforderlichen Utensilien bereitstehen:

- Eine Spritzenpumpe für Infusionen
- Eine leere, sterile 10-ml-Durchstechflasche
- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionen
- Drei sterile 10-ml-Spritzen
- Eine sterile 1-ml-Spritze
- Eine Mini-Bifuse Y-Verbindung
- Microbore-Schlauch
- Ein 0,2-µm-Inline-Filter aus Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung

Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist oder nur wenige weiße bis durchsichtige Partikel enthält.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es handelt sich bei Elzonris® um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

EPAR - Anhang IV beinhaltet folgende Schlussfolgerung: „Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels finden sich in EPAR Anhang II D. Dort wird auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, wie im RMP beschrieben, werden im folgenden Abschnitt 3.4.4 dargestellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP) (EPAR – Anhang II D)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum vom CHMP vereinbarten Zeitpunkt vorgelegt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Elzonris® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format von Informationsmaterial, einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen Landesbehörde abstimmen.

Das Informationsmaterial dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen anzuregen, ihr Bewusstsein für die frühen Anzeichen und Symptome von bestimmten, mit dem CLS in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen zu schärfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Elzonris® in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Elzonris® anwenden werden, Zugang zu folgendem Informationsmaterial haben:

- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass
- **Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen:**
 - Beschreibung des CLS, das bei Elzonris® auftreten kann.
 - Vor Einleitung der Elzonris®-Behandlung muss eine Überprüfung der Herzfunktion und eine Bestimmung des Serumalbumins vorgenommen werden.

- Während der Behandlung muss eine Überwachung von Serumalbumin, Gewichtszunahme, neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Ödemen, einschließlich Lungenödem, und Hypotonie, einschließlich hämodynamischer Instabilität, erfolgen.
- Aufklärung des Patienten über das Risiko eines CLS und wie die Symptome eines CLS zu erkennen sind.
- Die Patienten erhalten einen Patientenpass.
- **Patientenpass:**
 - Die Behandlung mit Elzonris® kann das potenzielle Risiko für das Auftreten eines CLS erhöhen.
 - Anzeichen und Symptome des CLS.
 - Patienten, die ein CLS entwickeln oder vermuten, sollen sich sofort an ihren Arzt wenden, der ihnen Elzonris® verordnet hat.
 - Kontaktdaten des Arztes, der Elzonris® verordnet hat.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ (EPAR – Anhang 4E)

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Erfassung weiterer Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Elzonris® soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie auf der Basis eines Registers für Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) entsprechend einem vereinbarten Prüfplan vorlegen.	Die Berichte sind im Rahmen einer jährlichen Neubewertung vorzulegen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in EPAR- Anhang 1-IV von Tagraxofusp und den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 benannten hinausgehen, bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde der EPAR – Anhänge I bis IV herangezogen [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report (EPAR) zu ELZONRIS® (Tagraxofusp) - Anhänge I, II, III und IV.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Erster Zyklus stationär	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	Ja
2	Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung (EBM 32122)	Vor der Zubereitung jeder Dosis Elzonris® sind die Vitalparameter sowie die Albumin-, Transaminasen- und Kreatinin-Werte zu kontrollieren	Ja
3	Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (ALT) (EBM 32069)		Ja
4	Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (AST) (EBM 32070)		Ja
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab Quelle: Fachinformation [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht dem vom Januar 2021.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM mit Stand Q1/2021 (KBV 2021) [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ELZONRIS® (Tagraxofusp)
2. KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) 2021. EBM Online-Version (Einheitlicher Bewertungsmaßstab). <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.