

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tagraxofusp (Elzonris®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 4 A

*Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer
plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	44
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	60
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	66
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	66
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	69
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	77
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.2	Komplettremission – weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.3	Dauer der Komplettremission – weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.3.4	Überbrückung zur Stammzelltransplantation – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.5	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	105
4.3.2.3.3.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	134
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	134
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	134
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	135
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	135
4.6	Referenzliste.....	136
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		141
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		145
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		147
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		148
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		154
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		170

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Tagraxofusp.....	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114.....	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114.....	19
Tabelle 4-4: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Tagraxofusp	21
Tabelle 4-5: Kriterien für das Tumorsprechen bei Therapie der BPDCN.....	32
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	55
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	55
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	57
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	58
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	60
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	64
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-37: Patientenpopulationen der Studie STML-401-0114	72
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-39: Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-42: Ergebnisse Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie sowie bei rezidivierender/refraktärer BPDCN (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp) – weitere Untersuchungen.....	80
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Komplettremission – weitere Untersuchungen	87
Tabelle 4-44: Ergebnisse Komplettremission (CR/CRc) bei BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	88

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Dauer der Komplettremission – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-46: Dauer des kompletten Ansprechens (CR/CRc) (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	94
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Überbrückung zur Stammzelltransplantation – weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-48: Ergebnisse Überbrückung zur Stammzelltransplantation (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	96
Tabelle 4-49: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-50: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben bei Patienten in der Erstlinientherapie sowie bei rezidivierender/refraktärer BPDCN (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	103
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-52: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse	106
Tabelle 4-53: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten (Stufe 1-4)	109
Tabelle 4-54: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (Grad 1).....	110
Tabelle 4-55: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (Grad 2).....	112
Tabelle 4-56: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (\geq Grad 3).....	114
Tabelle 4-57: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	116
Tabelle 4-58: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-59: Ergebnisse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	122
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114.....	132
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114	133
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STML-401-0114.....	154
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	65
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben in BPDCN Patienten (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp).....	83
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	84
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-3 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	85
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)	86
Abbildung 4-7: Komplettremissionsraten der einzelnen Stufen der Studie STML-401-0114.....	89
Abbildung 4-8: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 31.01.2018.....	97
Abbildung 4-9: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 03.10.2018.....	98
Abbildung 4-10: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 30.06.2019	99
Abbildung 4-11: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 30.06.2019	100
Abbildung 4-12: Patientenflussdiagramm Studie STML-401-0114 Datenschnitt 30.06.2019.....	168
Abbildung 4-13: Patientenflussdiagramm Studie STML-401-0114 Datenschnitt 31.01.2018.....	169

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AST	Aspartataminotransferase
BLA	Biologics License Application
BMCR	Bone Mass Complete Response
BPDCN	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLS	Capillary Leak Syndrome (Kapillarlecksyndrom)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Creatine phosphokinase
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen, Komplettremission)
CRc	Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthautanomalie)
CRi	Complete Response with Incomplete Blood Count Recovery (Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Blutbildwiederherstellung)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dose-limiting toxicity (dosislimitierende toxische Wirkung)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European public assessment report
FDA	Food and Drug Administration
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Links-ventrikulären Ejektionsfraktion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intent-to-treat Population
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
p.o.	Per os
PD	Progressive Disease (Fortschreitende Krankheit)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
R/R	rezidivierend/refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment emergent adverse events (unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Tagraxofusp (SL-401; Elzonris[®]) wurde am 07.01.2021 von der European Medicines Agency (EMA) unter besonderen Umständen (exceptional circumstances) als Monotherapie für die Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) zugelassen [1; 2].

Am 07.01.2021 wurde ebenfalls bestätigt, dass Tagraxofusp ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (EU/3/15/1567). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudie quantifiziert.

BPDCN ist eine seltene aggressiv verlaufende Form von Blutkrebs mit rascher systemischer Ausbreitung, schnell progredient, mit einer komplizierten Diagnose, bei der es keinen Konsens über eine Standardbehandlung gibt. Für Patienten mit BPDCN ist momentan in Europa keine spezifische Therapie zugelassen. Bisher wurden für intensiv therapierbare Patienten sowohl Chemotherapieprotokolle für akute myeloische (AML) als auch akute lymphatische Leukämien (ALL) angewandt, ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tagraxofusp (SL-401; Elzonris[®]) als Monotherapie in der Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit BPDCN.

Datenquellen

Die Bewertung in diesem Dossier erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie STML-401-0114, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegt. Die Studie STML-401-0114 ist die erste und einzige prospektive Studie in der Indikation BPDCN.

Zur weiteren Informationsbeschaffung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE mit Zugang über Ovid sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials nach klinischen Studien jeglichen Designs mit Tagraxofusp durchgeführt. Diese wurde ergänzt durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal sowie Studienergebnisdatenbanken (AMICE, EMA). Dabei wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien mit Tagraxofusp identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Tagraxofusp

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
1	Population	Erwachsene Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Keine Diagnose von BPDCN Pädiatrische Patienten Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden	Anwendungsgebiet von Tagraxofusp gemäß der Zulassung/Fachinformation
2	Intervention	Tagraxofusp 12 mcg/kg/Tag	-	Anwendung/Dosierung gemäß Zulassung/Fachinformation
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	-	Für ein Arzneimittel mit Orphan Drug-Status ist der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V) [3]
4	Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	-	Patientenrelevante Endpunkte gemäß Verfahrensordnung [4]
5	Studientyp	<u>Für RCT:</u> Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo [4]

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
		<u>Für weitere Untersuchungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Studien Interventionelle Studien 	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V basiert die Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status auf der Zulassungsstudie [3]. In diesem Fall handelt es sich um die einarmige Studie STML-401-0114. Eine alleinige Bewertung der oben genannten Endpunkte im Rahmen von RCT ist deshalb nicht möglich.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	Eine Beschränkung der Studiendauer ist bei onkologischen Studien aufgrund ereignisgesteuerter Endpunkte nicht sinnvoll.
7	Publikationstyp	Volltextpublikation, Studienbericht, Studienregistereintrag	Quellen mit unzureichenden Informationen, wie z.B. Abstracts, Konferenzabstracts, Editorials, Notes, News	Es werden nur Quellen mit ausreichender Datenverfügbarkeit zur Beurteilung der Methodik und Bewertung der Studienergebnisse eingeschlossen.
8	Publikationssprache	Keine Einschränkung	-	-
RCT: Randomised Controlled Trial; SGB V: Sozialgesetzbuch V				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung von Tagraxofusp als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) erfolgt auf Basis der prospektiven, offenen, einarmigen, multizentrischen Studie STML-401-0114.

Das Studiendesign der Studie STML-401-0114 wurde von der EMA als angemessen erachtet, um den Nachweis der Wirksamkeit der Behandlung bei BPDCN zu erbringen, da die direkte therapeutische Wirkung einer Intervention durch Erreichen einer vollständigen Remission (CR/CRc) gemessen werden kann. CR/CRc ist die maximale therapeutische Reaktion, die erreicht werden kann und nicht spontan auftritt, d. h. ohne eine wirksame Intervention.

Die Studie war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt. Jede Stufe hatte individuelle Zielsetzungen. Stufe 1 war der Dosisfindungsteil für Tagraxofusp (7 oder 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag). Stufe 2 diente als Expansionsphase der Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit der gewählten Dosis von 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag. Stufe 3 war die pivotale Phase für die

Zulassung und diente der Bestätigung der Wirksamkeit. Stufe 4 wurde ergänzt, um den Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen. Während Stufe 3 auf bisher unbehandelte Patienten in der Erstlinientherapie abzielte, wurden in den Stufen 1, 2 und 4 auch Patienten mit refraktär/rezidivierender (R/R) BPDCN eingeschlossen. Stufe 4 beinhaltet die Zubereitung von Tagraxofusp basierend auf einer lyophilisierten Form. Diese entspricht nicht der zugelassenen flüssigen Form. Dennoch werden die Ergebnisse für die Stufe 4 gemeinsam mit den Ergebnissen der Stufen 1-3 für Erstlinien-Patienten vorgelegt, da die EMA diese unterstützend in ihrer Bewertung herangezogen hat. Die Daten zu R/R BPDCN-Patienten werden nicht vorgelegt, da diese nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet liegen.

Für Patienten in der Erstlinie werden aus der Stufe 1-2 (N=13), Stufe 3 (N=13), Stufe 1-3 (N=29) und Stufe 1-4 (für N=65 Wirksamkeitsdaten und für N=66 Sicherheitsdaten) zu folgenden Endpunkten Daten vorgelegt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Komplettes Ansprechen/Komplettremission
 - Dauer des kompletten Ansprechens/der Komplettremission
 - Überbrückung zur Stammzelltransplantation
 - Progressionsfreies Überleben
- Sicherheit:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten im Fall von Tagraxofusp die folgenden wesentlichen Aspekte berücksichtigt werden:

BPDCN ist eine sehr seltene, aggressiv verlaufende Form von Blutkrebs mit rascher systemischer Ausbreitung. Bis heute ist BPDCN schwer zu diagnostizieren und zu behandeln.

Für Patienten mit BPDCN sind momentan in Europa keine spezifischen Wirkstoffe zugelassen. Bisher wurden für intensiv therapierbare Patienten auf experimenteller Basis sowohl Chemotherapieprotokolle für AML als auch ALL oder Lymphome angewandt, ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation. Die veröffentlichte Literatur zu Behandlungsergebnissen bei BPDCN basiert vor allem auf retrospektiven Auswertungen von Krankenakten, die teilweise vor den im Jahr 2008 festgelegten und heute immer noch verwendeten formalen Diagnosekriterien durchgeführt wurden. Das führt zu großen Herausforderungen bei der Interpretation von Daten aus früheren Kohorten. Aufgrund der Rarität von BPDCN sind Studien in dieser Indikation einarmige Studien, vorwiegend Fallberichte oder kleine Fallserien und es gibt nur wenige größere Studien. RCTs liegen überhaupt keine vor.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse von Tagraxofusp in der Studie STML-401-0114 einzuordnen. STML-401-0114 ist die erste prospektiv durchgeführte Studie in der Indikation BPDCN. Das Ziel der Studie STML-401-0114 war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Therapiezyklen mit Tagraxofusp als Monotherapie bei Patienten mit BPDCN.

Zudem wurden für die Studie STML-401-0114 zum ersten Mal in Zusammenarbeit mit einem medizinischen Expertengremium vordefinierte umfassende Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens der Multisystemerkrankung BPDCN mit strengen Antwortkriterien unter Berücksichtigung aller Krankheitsmanifestationen entwickelt und eingeführt. Basierend auf diesen Kriterien erforderte eine CR eine Normalisierung des Anteils der Blasten im Knochenmark, eine Normalisierung der absoluten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen, das Fehlen von leukämischen Blasten im peripheren Blut, eine 100%ige Clearance aller zu Studienbeginn vorhandenen Hautläsionen und eine Verringerung der Lymphknoten auf den Normalwert gemessen anhand einer Computertomographie (CT) und nicht tastbare Milz / Leber ohne Knötchen. Als Teil der Antwortkriterien wurde ein neues, klinisches Kriterium, die sog. CR (CRc) eingeführt, um eine spezifische Reaktion auf die Behandlung zu beschreiben, die alle Merkmale einer CR an nicht hautbedingten Krankheitsherden umfasste. Es treten klinisch unbedeutende Restherde auf. Diese werden klinisch nicht als aktive Krankheit angesehen. Die CR+CRc-Kriterien wurden in Zusammenarbeit mit medizinischen Experten für BPDCN entwickelt und validiert.

Angesichts der gut charakterisierten Bedeutung des Endpunkts Komplettremission als aussagekräftiges, patientenrelevantes klinisches Ergebnis und der damit verbundenen Möglichkeit der Heilung der Patienten mit BPDCN wurde die Komplettremission (CR), definiert als CR+CRc (klinische CR), als primärer Endpunkt gewählt. Mit der Einführung von CRc sollte spezifisch für die Haut das Vorhandensein einer inkonsequenten Restverfärbung der Haut, die klinisch nicht als aktive Erkrankung angesehen werden würde, oder das Vorhandensein seltener BPDCN-Zellen, die bei einer Biopsie in Abwesenheit einer offenkundigen Hauterkrankung gesehen werden, erfasst werden. Die Kriterien sind prospektiv und umfassender und stringenter als das, was zuvor retrospektiv in historischen Analysen verwendet wurde.

Tagraxofusp hat in dieser bislang größten prospektiven BPDCN-Studie seine Wirksamkeit als Monotherapie nachgewiesen:

Gesamtüberleben

Der Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens wurde nach einem medianen Follow-up von 36,4 Monaten Dauer erreicht. In Stufe 1-3 waren zum 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 nach 12, 18 und 24 Monaten noch 62,1% bzw. 58,6% und 50% der Patienten am Leben. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 62,1% (95%-KI: 44,4; 79,7) bzw. 58,6% (95%-KI: 40,7; 76,5) und 51,7 (95%-KI: 33,5; 69,9) nach 12, 18 und 24 Monaten. In Stufe 1-4 überlebten 49,1% 12 Monate, 40,0% 18 Monate und 31,3% 24 Monate. Der mediane Follow-up in Stufe 1-4 betrug lediglich 26,9 Monate. Die Daten sind demnach als unreifer im Vergleich zu den Daten aus Stufe 1-3 zu betrachten.

Komplettremission und Dauer der Komplettremission

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

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

Der Behandlungseffekt ist in allen Stufen ausgeprägt und klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in Stufe 3 und 4 sind zwar niedriger als in Stufe 1 und 2, es ist jedoch bekannt, dass Explorationsstufen in klinischen Studien typischerweise höhere Behandlungseffekte aufweisen als spätere Studienphasen zur Bestätigung der Effekte. Somit war dies nicht unerwartet und der Behandlungseffekt in den Stufen 3 und 4 war dennoch klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in den unterschiedlichen Studienphasen sind auch statistisch gesehen vergleichbar und überlappende Konfidenzintervalle zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 4-7).

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

Stammzelltransplantation

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

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

Progressionsfreies Überleben

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

Zum 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 lag das mediane PFS bei Patienten der Stufe 3 weiterhin bei 7,3 Monaten (95%-KI: 2,8; NE). Die ab diesem Datenschnitt auch zur Bewertung herangezogenen Patienten der Stufe 1-4 zeigten ein PFS von 4,4 Monaten (95%-KI: 3,2; 7,2). Der mediane Follow-up in Stufe 1-4 betrug lediglich 26,9 Monate. Die Daten sind demnach als unreifer zu betrachten.

Sicherheit und Verträglichkeit

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

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

Das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) ist ein identifiziertes Risiko. Es ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Therapien und behandelnde Onkologen sind mit der Erkennung und Behandlung dieser Nebenwirkung vertraut [5; 6]. Risikominimierungsstrategien für CLS erweisen sich als effektiv. Insgesamt scheinen die primären Manifestationen von CLS früh während der Tagraxofusp-Behandlung aufzutreten und wiederholen sich in nachfolgenden Zyklen nicht. Die frühzeitige Erkennung und aktive Linderung dieser Symptome sowie vorübergehende Unterbrechungen der Tagraxofusp-Behandlung führten bei der Mehrzahl der Patienten (69%) zu einem Abklingen des CLS [7].

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

Eine Zusammenfassung der reiferen Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsdaten für den 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 erfolgt in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3. Patienten der Stufe 3 wurden zu diesem Datenschnitt im Median 28,2 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-2 im Median 42,8 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-3 im Median 36,4 Monate (95%-KI: 27,7; 47,1) und Patienten der Stufe 1-4 im Median 26,9 Monate (95%-KI: 15,0; 28,9) nachverfolgt (Tabelle 4-39). Es zeigt sich somit, dass Patienten der Stufe 1-4 im Median eine 10 Monate kürzere Beobachtungszeit im Vergleich zu Patienten der Stufe 1-3 aufweisen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

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

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassende Bewertung

Tagraxofusp ist der erste spezifisch für die Behandlung der BPDCN zugelassene Wirkstoff. Tagraxofusp wurde in der Indikation BPDCN auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II Studie STML-401-0114 zugelassen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt weltweit die einzige registrierte prospektive klinische Studie zur Behandlung der BPDCN darstellt.

BPDCN zeichnet sich durch eine hohe Malignität mit einer kurzen Überlebenszeit aus. Das Hauptziel jeder therapeutischen Intervention bei BPDCN ist das Erreichen eines vollständigen Ansprechens, um die rezidivfreie Periode durch Folgetherapien mit oder ohne anschließende Stammzelltransplantation zu verlängern [8]. Es gibt keine spezifisch zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten für die Induktion einer Remission bei BPDCN. Kombinierte Chemotherapien, die in der gegenwärtigen Praxis angewendet werden, zeigen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Es wird daher durch die Leitlinie der *Leukemia and Lymphoma Society* 2018 [9] empfohlen, die Patienten aufgrund des aggressiven klinischen Verlaufs von BPDCN und den schlechten Ergebnissen mit konventioneller Chemotherapie möglichst in klinische Studien einzuschließen.

Tagraxofusp induzierte bei über 70% der behandelten Patienten eine Komplettremission (CR/CRc), welche erstmalig und im Gegensatz zu bisherigen retrospektiven Datenerhebungen nach klaren festgelegten Kriterien konsistent festgestellt wurde. Dieses hohe Ansprechen

ermöglichte bei 46% der Patienten, ebenfalls eine historisch hohe Rate, eine anschließende Stammzelltransplantation und damit die Verlängerung des therapeutischen Effekts in kurativem Ansatz. Historische Daten von Laribi *et al.* zeigen in einer der bislang größten Kohortenstudie nur eine Rate von 15,5% an allogener Stammzelltransplantation [10]. Unerwünschte Ereignisse von Tagraxofusp waren typischerweise vorübergehend und kumulierten nicht über die Therapiezyklen hinweg. Der Nutzen einer Therapie mit Tagraxofusp überwiegt das Nebenwirkungsprofil. Vor dem Hintergrund des in Modul 3A beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs stellt Tagraxofusp damit eine wichtige, neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption dar, die die bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung der BPDCN adressiert. In der Gesamtschau belegt dies einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tagraxofusp (SL-401; Elzonris®) in der Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).

Bei Tagraxofusp handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Medicinal Product) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [11]. Der Status von Tagraxofusp als Orphan Medicinal Product wurde am 11. November 2015 anerkannt (Orphan decision number EU/3/15/567) [12]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 07.01.2021 vergeben wurde, als belegt [3; 4]. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tagraxofusp quantifiziert werden.

Die Bewertung in diesem Dossier erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie STML-401-0114, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der oben genannten Fragestellung ergeben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Tagraxofusp

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
1	Population	Erwachsene Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Keine Diagnose von BPDCN Pädiatrische Patienten Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden	Anwendungsgebiet von Tagraxofusp gemäß der Zulassung/Fachinformation
2	Intervention	Tagraxofusp 12 mcg/kg/Tag	-	Anwendung/Dosierung gemäß Zulassung/Fachinformation

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	-	Für ein Arzneimittel mit Orphan Drug-Status ist der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V) [3]
4	Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	-	Patientenrelevante Endpunkte gemäß Verfahrensordnung [4]
5	Studientyp	<u>Für RCT:</u> Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo [4]
		<u>Für weitere Untersuchungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studien • Interventionelle Studien 	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V basiert die Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status auf der Zulassungsstudie [3]. In diesem Fall handelt es sich um die einarmige Studie STML-401-0114. Eine alleinige Bewertung der oben genannten Endpunkte im Rahmen von RCT ist deshalb nicht möglich.
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	Eine Beschränkung der Studiendauer ist bei onkologischen Studien aufgrund ereignisgesteuerter Endpunkte nicht sinnvoll.

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
7	Publikationstyp	Volltextpublikation, Studienbericht, Studienregistereintrag	Quellen mit unzureichenden Informationen, wie z.B. Abstracts, Konferenzabstracts, Editorials, Notes, News	Es werden nur Quellen mit ausreichender Datenverfügbarkeit zur Beurteilung der Methodik und Bewertung der Studienergebnisse eingeschlossen.
8	Publikationssprache	Keine Einschränkung	-	-

RCT: Randomised Controlled Trial; SGB V: Sozialgesetzbuch V

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien wurde am 27.04.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von RCT als auch weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte bei den Recherchen auf einen Indikationsblock verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien

(Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 22.04.2021 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Suchen sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 22.04.2021 nach relevanten Studien hinsichtlich der in 4.2.1 genannten Fragestellung dieses Dossiers durchsucht. Dabei wurde auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) über das allgemeine Suchfeld nach Studien mit Tagraxofusp (Wirkstoffname), SL-401 (interne Wirkstoffbezeichnung), Elzonris (Markenname), NCT02113982 (clinicaltrials.gov Nummer) sowie ergänzend nach BPDCN (Indikation) gesucht.

Eine weitere Dokumentation der Suche erfolgte nicht.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Der gesamte Selektionsprozess wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien durchgeführt. Zunächst wurden die aus der bibliografischen Literaturrecherche resultierenden Titel und Abstracts nach den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um jene auszuschließen, die für die Fragestellung eindeutig nicht relevant sind.

Anhand der Volltexte wurde in einem zweiten Schritt für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen wiederum auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien die endgültige Auswahl getroffen.

Die aus der Suche in Studienregistern resultierenden Treffer wurden anhand der Registereinträge auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Die Ergebnisse beider Recherchen wurden jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion oder durch Einbezug einer dritten Person aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bei der eingeschlossenen Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Randomisierung und des offenen Designs erfolgte keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Eine Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgt beschreibend im Unterabschnitt des jeweiligen Endpunkts.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie wurde in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sowie anhand der Kriterien 2b bis 14 des TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Der Patientenfluss wurde in einem Flow-Chart ebenfalls gemäß TREND dargestellt.

Relevante Informationen und Daten wurden hierfür dem Studienbericht der Studie STML-401-0114 entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Es wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Parameter dargestellt, um die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zu beschreiben:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
- Größe
- Gewicht
- Ethnie
- Zeit seit BPDCN Diagnose (bei Patienten mit Erstlinientherapie)
- Klinische Ausprägung zu Baseline (Knochenmark, peripheres Blut, Haut, Lymphknoten, viszerale Krankheit)
- Vorherige Erkrankungen

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit herangezogen. Die im Folgenden aufgeführten Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Komplettes Ansprechen/Komplettremission
 - Dauer des kompletten Ansprechens/der Komplettremission
 - Überbrückung zur Stammzelltransplantation
 - Progressionfreies Überleben

- Sicherheit:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gesamtüberleben

Ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt besteht insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben bzw. der Tod jeglicher Ursache als Ereignis stellt ein objektives Kriterium dar und ist daher auch bei einem offenen Studiendesign als unverzerrt anzusehen. Die Verlängerung des Überlebens gilt als valider Endpunkt, der durch eine klare Patientenrelevanz gekennzeichnet ist und wird durch den G-BA sowohl in der Verfahrensordnung als auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuft [4; 13].

Komplettremission

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) [14]. Im Jahr 2008 erhielt sie erstmals die Bezeichnung BPDCN und wurde nach der WHO-Klassifikation der bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems den akuten myeloischen Leukämien (AML) zugerechnet [15]. Erst seit 2016 ist BPDCN von der WHO als eigene Entität innerhalb der akuten myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien klassifiziert [16]. Dies erklärt auch, warum es vor der Studie STML401-0114 mit Tagraxofusp noch keine etablierten Wirksamkeitsendpunkte speziell für BPDCN gab. Bis dahin fehlten in der veröffentlichten Literatur genau definierte Kriterien, insbesondere für kutane und extramedulläre Krankheitsherde. Aus diesem Grund wurden für die Patienten mit BPDCN in der Studie STML401-0114 spezifische Kriterien für die Bewertung der am häufigsten betroffenen Kompartimente (Haut, Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten, Milz und Leber) entwickelt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Kriterien für das Tumoransprechen bei Therapie der BPDCN

Ansprechen	Knochenmark²	Kriterien
Komplettremission/ komplettes Ansprechen (CR)	Knochenmark	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)
	Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mL}$), keine leukämischen Blasten
	Haut ³	100% Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
Komplettremission/ komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (Cri)	Knochenmark ²	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)
	Peripheres Blut	Unvollständige Erholung der Neutrophilen- und/oder Thrombozytenzahl; Fehlen leukämischer Blasten
	Haut ³	100% Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
Komplettremission/ komplettes Ansprechen mit minimaler residueller Hautabnormalität (CRc) ¹	Knochenmark ²	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)
	Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mL}$), keine leukämischen Blasten
	Haut ³	Deutliche Entfernung aller Hautläsionen (mSWAT-Reduktion von $\geq 75\%$) seit dem Ausgangswert, jedoch residuelle ($\leq 10\%$ mSWAT) Hyperpigmentierung oder Abnormalität, ohne Hinweis auf aktive BPDCN mittels Biopsie (oder keine Biopsie durchgeführt)
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
Partielles Ansprechen (PR)	Knochenmark ²	Reduktion des Blasten-Anteils um $\geq 50\%$ auf 5-25%
	Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mL}$)
	Haut ³	50- $<100\%$ Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
	Lymphknoten	$\geq 50\%$ Rückgang der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) von bis zu 6 größten dominierenden Knoten; keine Vergrößerung anderer Knoten
	Milz, Leber	$\geq 50\%$ Rückgang der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) der Knötchen (für einzelne Knötchen des größten diagonalen Durchmessers); keine Vergrößerung der Leber oder Milz
Stabile Erkrankung (SD)	---	Nichterreichung mindestens eines partiellen Ansprechens (PR), aber kein Hinweis auf eine Progression für mindestens 8 Wochen
Rezidiv nach Komplettremission/ komplettem	Knochenmark ²	Anteil der Blasten $>5\%$ (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspirat ≥ 1 Woche später erforderlich)
	Peripheres Blut	Leukämische Blasten vorhanden

Ansprechen	Knochenmark ²	Kriterien
Ansprechen (CR/CRi/CRc)	Haut ³	Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50% des Ausgangsscores
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von >1,5 cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Rückgang vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen
Rezidiv nach partiellem Ansprechen (PR)	Knochenmark ²	Anteil der Blasten $\geq 25\%$ (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspirat ≥ 1 Woche später erforderlich)
	Haut ³	Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50% des Ausgangsscores
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von >1,5 cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme ab Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Rückgang ab Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen
Progression (PD)	Knochenmark ²	$\geq 50\%$ Zunahme des Anteils der Blasten vom Ausgangswert (und Anteil der Blasten >5%)
	Peripheres Blut	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Reduktion der Höchstzahl an Thrombozyten oder Granulozyten während der Remission; • Verringerung der Hämoglobinkonzentration um mindestens 2 g/dL; • Transfusionsabhängigkeit
	Haut ³	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ Zunahme der Hauterkrankung vom Ausgangswert • Neue Tumoren bei Patienten ohne Tumoren zu Studienbeginn
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von >1,5 cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen

Ansprechen	Knochenmark ²	Kriterien
<p>¹In Übereinkunft mit der FDA wurde die Definition der Komplettremission/des kompletten Ansprechens (CR) mit Protokoll Amendment 9 von zunächst CR=CR+CRc+CRi auf CR=CR+CRc geändert. Beim Kompartiment Haut wurden die Ansprechkriterien gemäß FDA weiter spezifiziert.</p> <p>²In einem Setting, in dem sich die Blastenpopulation bei der Knochenmarks-Bewertung mittels Durchflusszytometrie oder einer anderen molekularen Methodik veränderte, ohne einen ähnlichen Grad an Änderung des Anteils der morphologischen Blasten, wurde der morphologische Prozentsatz verwendet, um Ansprechen/Progression zu bestimmen.</p> <p>³Der Prozentsatz der Clearance oder Zunahme der Hauterkrankung wurde unter Verwendung des Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) berechnet.</p>		

Komplettremission oder komplettes Ansprechen (CR) war definiert als das Verschwinden jeglicher Krankheitsanzeichen in jedem der ursprünglich betroffenen Kompartimente und erfolgt nicht ausschließlich anhand histologischer/hämatologischer oder radiologischer Befunde, sondern anhand der Beurteilung der Haut (mSWAT). Zudem erwies es sich als notwendig, alternative Kriterien für diejenigen Patienten zu entwickeln, die alle nicht-kutanen Kriterien erfüllten und bezüglich der Haut eine deutliche Entfernung ($\geq 75\%$) aller Hautläsionen zeigten, jedoch residuelle ($\leq 10\%$) Hautabnormalitäten ohne Hinweis auf aktive BPDCN aufwiesen. Dies konnte mit dem speziell entwickelten Endpunkt CRc (clinical complete response; klinische Komplettremission/komplettes Ansprechen) erfasst werden. Somit wurde die Komplettremission (CR) um die klinische Komplettremission (CRc) erweitert und im Rahmen der Studie für BPDCN als CR=CR+CRc ausgewertet.

Der Endpunkt wurde mittels Studiendaten aus den Stufen 1 und 2 der Studie STML401-0441 als Maß für den klinischen Nutzen validiert. Dazu wurden Daten einer Untergruppe von Erstlinienpatienten (diejenigen, die ein Gesamtansprechen von CR, CRc oder CRi erreicht haben) analysiert und die relative Dauer des Ansprechens bewertet. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass das Gesamtansprechen von CR oder CRc gleich wahrscheinlich ist. Daher wurde mit Zustimmung der FDA der primäre Endpunkt so festgelegt, dass er den Anteil der Patienten einschließt, die CR + CRc erreichten. In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA ist die Komplettremission aus CR=CR+CRc damit als klinisch relevanter primärer Wirksamkeitsendpunkt zu bewerten.

Dauer der Komplettremission

Die Dauer der Komplettremission war definiert als die Zeit vom ersten Erreichen einer Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs (Rezidiv oder Progression).

Als Komplettremission (CR) wurden sowohl ein komplettes Ansprechen (CR) als auch ein komplettes Ansprechen mit minimalen residuellen Hautabnormalitäten (CRc) gewertet (je nachdem was zuerst auftrat).

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, einer Verringerung von Hautsymptomen, der Senkung komplikationsauslösender Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines

Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die Dauer des Ansprechens auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein dauerhaftes Ansprechen ist ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung.

In Übereinkunft mit der Zulassungsbehörde FDA sollte die Dauer des kompletten Ansprechens entscheidender sekundärer Endpunkt der Studie sein. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA sah ebenfalls die klinische Relevanz des Endpunkts komplettes Ansprechen durch die Dauerhaftigkeit des Ansprechens und/oder der Überbrückung zur Stammzelltransplantation untermauert.

Stammzelltransplantation

Es wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten, die nach Tagraxofusp-Behandlung eine Stammzelltransplantation erhielten, erhoben.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen die beste Chance für eine dauerhafte Remission und somit für eine Heilung der Patienten bietet, insbesondere, wenn sie während der ersten vollständigen Remission durchgeführt wird [17].

Eine Therapie, die Patienten mit BPDCN hilft, diese erste vollständige Remission zu erreichen und damit die Möglichkeit für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation eröffnet, ist deshalb von essenzieller Bedeutung für die Patienten und der Endpunkt Überbrückung zur Stammzelltransplantation als patientenrelevant zu betrachten. Auch der G-BA betrachtet dies im Beratungsgespräch als einen relevanten klinischen Parameter [13].

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Datum der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist eine physische und psychische Belastung für den Patienten [18]. Aus diesem Grund wird eine verlängerte Zeit bis zur Progression von ihm als erheblicher Vorteil wahrgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 19.0) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, und SUEs erfasst.

UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [4].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine einarmige Studie herangezogen. Dementsprechend wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine für diese Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in Stufe 1 (N=3), Stufe 2 (N=13), Stufe 3 (N=13) bzw. Stufe 1-3 (N=29) oder Stufe 1-4 (N=65) der Studie STML-401-0441 waren Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte nicht geplant. Laut IQWiG werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse pro Subgruppe aufgetreten sind [19]. Auf eine Darstellung von Subgruppen wird daher verzichtet, da aussagekräftige Effektmodifikationen bei dieser niedrigen Anzahl an Patienten und einer einarmigen Studie als nicht sinnvoll erachtet werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCT durchgeführt (Stand 27.04.2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

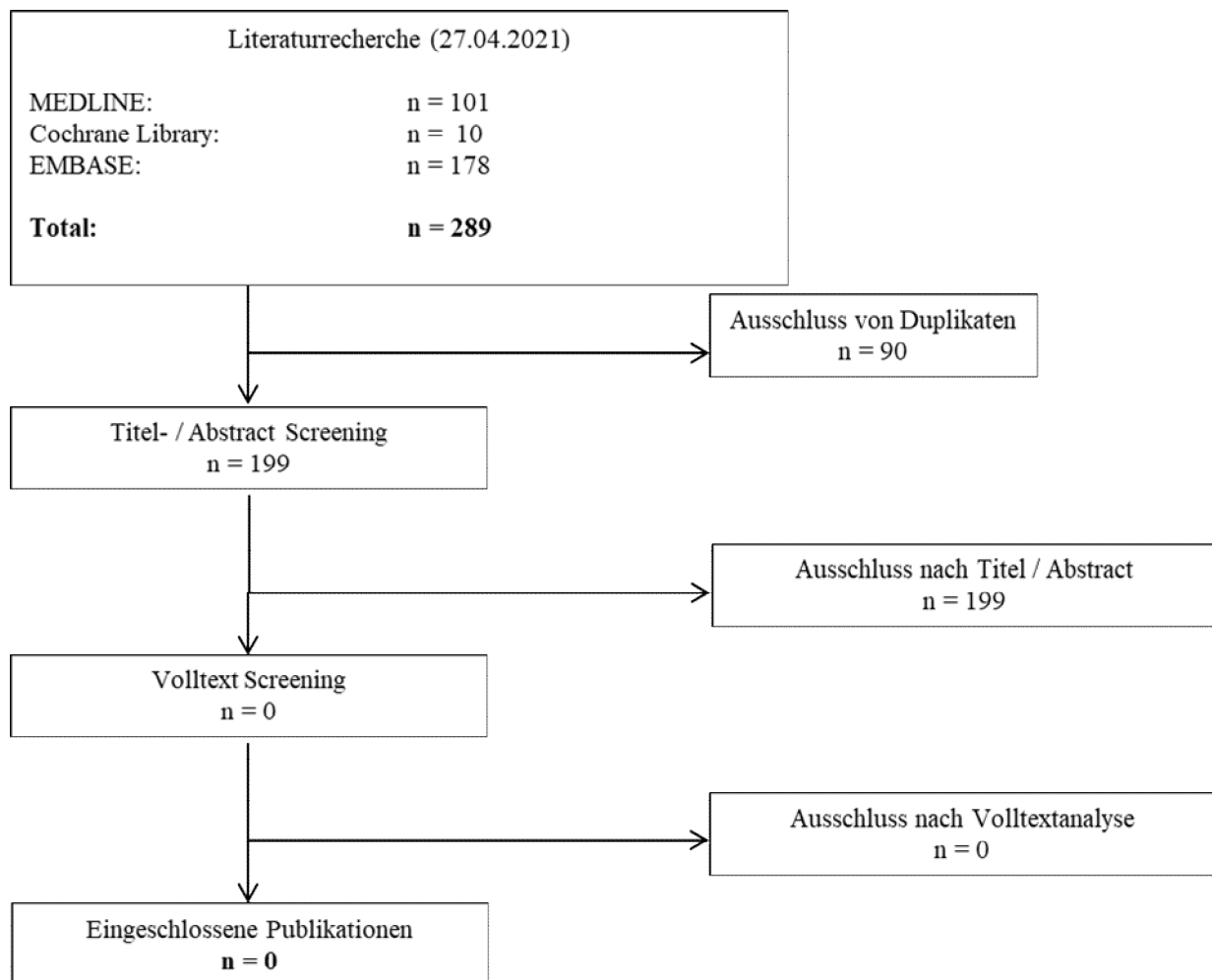


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 289 Treffer. Nach Ausschluss von 90 Duplikaten wurden die verbleibenden 199 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach

Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 199 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden keine RCT als relevant identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine				
^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern ergab keine RCT (Stand 22.04.2021).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in

Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine RCT (Stand 22.04.2021).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie				verfügbare Quellen ^a		
placebokontrolliert							
Keine							
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)							
Keine							
<p>^aBei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>^bStudie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>^cZitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>^dSonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>							

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 50047 STU 012013-061* (NCT00397579)	Nein	Nein	Abgeschlossen	4 Jahre	Tagraxofusp
STML-401-0114 (NCT02113982)	Ja	Ja	Abgeschlossen	6 Jahre	Tagraxofusp
* Stemline ist nicht Sponsor dieser Dosisfindungsstudie 50047. Die Studie wurde supportiv bei der Zulassung durch die EMA herangezogen. Es wurden Unterlagen im Zulassungsdossier übermittelt, da die Studie die Grundlage für das Design der Studie STML-401-0114 bezüglich Dosis, Zeitplan, Ansprechkriterien und Sicherheitserhebungen liefert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 27.04.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 50047 STU 012013-061 (NCT00397579)	Investigator-initiierte Pilotstudie der Phase 1/2, in die unter anderem 11 BPDCN-Patienten eingeschlossen wurden. Diese erhielten einen Zyklus von 12,5 mcg/kg/Tag Tagraxofusp intravenös über 15 Minuten täglich mit insgesamt bis zu 5 Dosen. Ausschlaggebender Grund für den Ausschluss der Studie 50047 an dieser Stelle ist die Verabreichung eines einzigen Zyklus (nur 3 der Patienten erhielten einen zweiten Zyklus bei einem Rückfall). Damit unterscheidet sich die Studie 50047 wesentlich von der Zulassungsstudie STML-401-0114.
BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

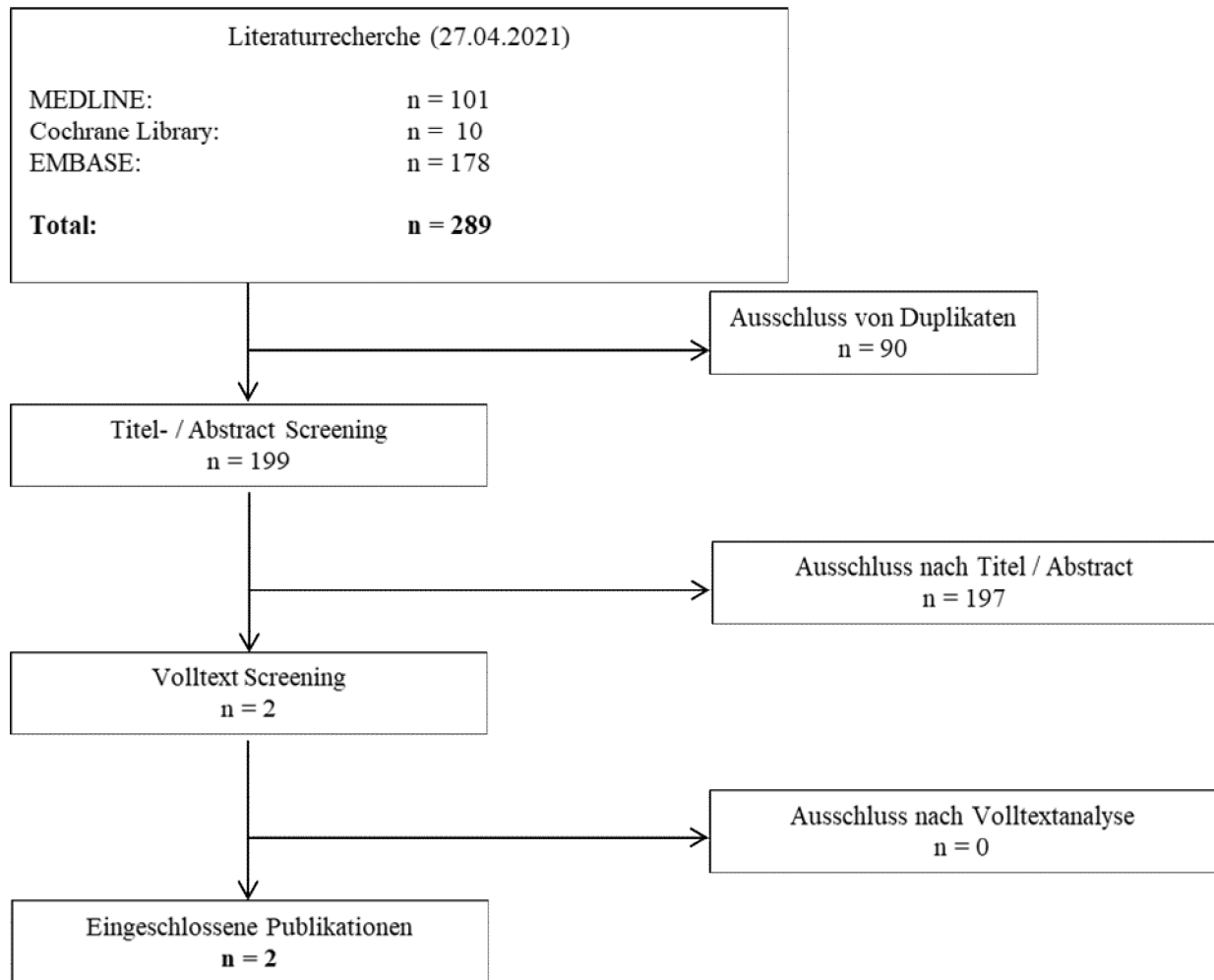


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 289 Treffer. Nach Ausschluss von 90 Duplikaten wurden die verbleibenden 199 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 197 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 2 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen.

Somit wurden mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche 2 Studien identifiziert, Studie STML-401-0441 (Pemmaraju *et al.* 2019 [20]) und Studie 50047 (STU 012013-061, NCT00397579) (Frankel *et al.* 2014 [21]). Letztgenannte Studie entspricht zwar offiziell den Einschlusskriterien, wird jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (s. Tabelle 4-31).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
STML-401-0114 (NCT02113982)	clinicaltrials.gov [22] WHO ICTRP [23]	Ja	Ja	Abgeschlossen
Studie 50047 STU 012013-061* (NCT00397579)	clinicaltrials.gov [24] WHO ICTRP [25]	Ja	Ja	Abgeschlossen
^a Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Studie entspricht zwar offiziell den Einschlusskriterien, wird jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (s. Tabelle 4-31).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 22.04.2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben

Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 22.04.2021 durchgeführt. Es wurden keine relevanten Quellen zu Studien mit dem Wirkstoff Tagraxofusp gefunden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat] ^d)	Publikation (ja/nein [Zitat])
STML-401-0114	Ja	Ja	Nein	Ja [26]	Ja [22; 23]	Ja [20]
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.						

Der Studienpool umfasst die Zulassungsstudie STML-401-0114.

Die durch die bibliografische Suche und Registersuche identifizierte zweite Studie (Studie 50047, STU 012013-061, NCT00397579) [21] wurde nicht in den Studienpool aufgenommen. Es handelt sich um eine multizentrische, offene, Investigator-initiierte Pilotstudie der Phase 1/2, in die unter anderem 11 BPDCN-Patienten eingeschlossen wurden. Diese erhielten einen Zyklus von 12,5 mcg/kg/Tag Tagraxofusp intravenös über 15 Minuten täglich mit insgesamt bis zu 5 Dosen. Ausschlaggebender Grund für den Ausschluss der Studie 50047 an dieser Stelle ist die Verabreichung eines einzigen Zyklus (nur 3 der Patienten erhielten einen zweiten Zyklus bei einem Rückfall). Damit unterscheidet sich die Studie 50047 wesentlich von der Zulassungsstudie STML-401-0114. Studie 50047 lieferte jedoch die Grundlage für das Design der Studie STML-401-0114 bezüglich Dosis, Zeitplan, Ansprechkriterien und Sicherheitserhebungen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegt.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
STML-401-0114	Prospektive, mehrstufige (1-4), offene, einarmige Studie Stufe 1: Dosis-Eskalation (Erstlinientherapie und R/R) Stufe 2: Erweiterungsstufe mit der in Stufe 1 bestimmten Dosierung (Erstlinientherapie und R/R) Stufe 3: pivotale Kohorte (Erstlinientherapie) Stufe 4: Offene Verlängerung (Erstlinientherapie)	Patienten mit BPDCN und AML [im Dossier nur Resultate für BPDCN-Patienten dargestellt]; unbehandelt oder R/R	Erstlinien-therapie* Tagraxofusp 12 mcg/kg/Tag Stufe 1-2: N=16 Stufe 3: N=13 Stufe 1-3: N=29 Stufe 1-4: N=65 (Wirksamkeit); N=66 (Sicherheit)	Geplante Beobachtungsdauer: bis zu 6 Jahre 1. Datenschnitt für EMA: 31.01.2018 2. Datenschnitt für EMA: 03.10.2018 3. Datenschnitt für EMA: 30.06.2019	9 Zentren in USA; 2014-2020; Stufe 3: 10/2016-03/2017 Stufe 4: 10/2018-03/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Komplettes Ansprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des kompletten Ansprechens Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Anteil Patienten mit Stammzelltransplantation <u>Explorative Endpunkte</u> Unerwünschte Ereignisse
<p>* Tagraxofusp ist zugelassen als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung, daher werden nur die Patientenzahlen dieser Patientenpopulation berichtet. RCT: Randomised Controlled Trial; R/R: rezidivierend/refraktär; BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; AML: Akute myeloische Leukämie Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26] und EPAR [8]</p>						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tagraxofusp	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
STML-401-0114	Tagraxofusp (SL-401) Monotherapie 12 mcg/kg/Tag i.v. Infusion	<p>Die Patienten erhielten Tagraxofusp als Monotherapie. Tagraxofusp wurde in allen Stufen der Studie als tägliche intravenöse (i.v.) Infusion an bis zu 5 aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, zunächst über bis zu 6 Zyklen mit der Möglichkeit, mit Genehmigung des medizinischen Monitors weitere Zyklen zu erhalten.</p> <p><u>Mögliche Dosisänderungen:</u></p> <p>Die Dosis wurde neu berechnet, wenn sich das Körpergewicht gegenüber dem Ausgangswert um 10% (oder mehr) änderte. Dosis-Änderungen erfolgten nur nachdem der erste Zyklus abgeschlossen war. Zyklusinterne Dosisänderungen waren nicht zulässig. Bei Auftreten unerwünschter Ereignisse konnten die folgenden Infusionen verzögert werden, jedoch sollten alle 5 Infusionen innerhalb von 10 Tage verabreicht werden. Unter Umständen, bei denen Hinweise auf Toxizität vorlagen, konnten auch weniger als 5 Infusionen verabreicht werden.</p> <p>Patienten mit >1 Dosisreduktion mussten die Behandlung abbrechen, es sei denn, es zeigte sich ein Ansprechen nach dem 1. Zyklus, in welchem Fall eine weitere Dosisreduktion nach Rücksprache mit dem Medical Monitor erlaubt war.</p> <p>Nach erfolgter Dosisreduktion konnte die Dosis nicht wieder erhöht werden.</p>
<p>i.v.: intravenös Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]</p>		

Die in jeder Stufe behandelten Patientenpopulationen waren wie folgt:

Stufe 1: Patienten mit BPDCN (Erstlinientherapie oder rezidivierend/refraktär) oder AML (rezidivierend/refraktär oder Hochrisiko-AML)

Stufe 2: Patienten mit BPDCN (Erstlinientherapie oder rezidivierend/refraktär) oder AML (rezidivierend/refraktär oder Hochrisiko-AML)

Stufe 3 (pivotaler Kohorte): nur Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie

Stufe 4: Patienten mit BPDCN (Erstlinientherapie oder rezidivierend/refraktär)

Tabelle 4-37: Patientenpopulationen der Studie STML-401-0114

Studienstufe	Anzahl an 1L BPDCN Patienten	Dosierung Fachinformations-gerecht (12 mcg/kg/Tag)	Darreichungsform (flüssig/lyophilisiert)	Daten in EPAR vorhanden?	Daten in Fachinformation vorhanden?
1-2	16	ja	flüssig	S.110	nein
3	13	ja	flüssig	S.108 / 110	ja
1-3	29	ja	flüssig	S.110	nein
4	36/37*	ja	lyophilisiert	S.110	nein
1-4	65/66	ja	flüssig & lyophilisiert	S.114	ja

* N=37 eingeschlossen/Sicherheitspopulation, N=36 Wirksamkeitsdaten
Quelle: EPAR 2021 [8]

Patienten der Stufe 4 werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier unterstützend vorgelegt. Diese Patienten werden trotz der nicht gemäß Fachinformations-gerechten Darreichungsform (lyophilisiert) letztlich im EPAR und der Fachinformation berücksichtigt [1]. Sie stellen zudem die größte Kohorte der therapierten Erstlinien-Patienten mit BPDCN dar. Die EMA schlussfolgert aber auch: Diese Daten werden als unterstützend angesehen, da beide pharmazeutische Formen (flüssig oder lyophilisiert) aus PK-Sicht nicht vergleichbar sind [8].

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Stufe 3 N=13	Stufe 1-2 N=16	Stufe 1-3 N=29	Stufe 1-4 N=65
Patienten in der Erstlinientherapie, Gesamtpopulation und pro Stufe				
N	13	16	29	65
Alter (Jahre)				
n	13	16	29	65
Mittelwert (SD)	61,7 (17,15)	62,6 (15,87)	62,2 (16,16)	63,2 (15,28)
Median (min; max)	65 (22; 84)	67,5 (28; 84)	67,0 (22; 84)	68,0 (22; 84)

Parameter	Stufe 3 N=13	Stufe 1-2 N=16	Stufe 1-3 N=29	Stufe 1-4 N=65
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	2 (15,4)	4 (25,0)	6 (20,7)	13 (20,0)
Männlich	11 (84,6)	12 (75,0)	23 (79,3)	52 (80,0)
ECOG PS, n (%)				
0	8 (61,5)	7 (43,8)	15 (51,7)	31 (47,7)
1	5 (38,5)	9 (56,3)	14 (48,3)	31 (47,7)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)
Größe (cm)				
n	13	14	27	63
Mittelwert (SD)	176,2 (8,19)	171,7 (10,69)	173,9 (9,65)	173,2 (9,72)
Median (min; max)	178 (163; 188)	171 (154; 190)	174,0 (154; 190)	173,0 (154; 199)
Gewicht (kg)				
n	13	16	29	65
Mittelwert (SD)	89,46 (17,674)	92,34 (14,640)	91,05 (15,837)	90,27 (18,549)
Median (min; max)	83,8 (69,3; 128,2)	89,35 (63,4; 116)	86,70 (63,4; 128,2)	86,50 (58,4; 135,9)
Ethnie, n (%)				
Kaukasisch	13 (100)	14 (87,5)	27 (93,1)	57 (87,7)
Indianer oder Alaska Eingeborene	0 (0)	1 (6,3)	1 (3,4)	2 (3,1)
Andere	0	1 (6,3)	1 (3,4)	3 (4,6)
Zeit seit BPDCN Diagnose (Monate)				
n	13	16	29	65
Mittelwert (SD)	1,03 (0,883)	1,54 (1,176)	1,31 (1,069)	1,29 (1,062)
Median (min; max)	0,82 (0; 3,1)	1,23 (0; 3,6)	1,05 (0,0; 3,6)	1,12 (0,0; 4,8)
Krankheitsausprägung zu Baseline, n (%)*				
Knochenmarkerkrankung	7 (53,8)	7 (43,8)	14 (48,3)	32 (49,2)
Bluterkrankung	3 (23,1)	4 (25,0)	7 (24,1)	17 (26,2)
Hauterkrankung	13 (100)	15 (93,8)	28 (96,6)	60 (92,3)
Lymphknotenerkrankung	6 (46,2)	7 (43,8)	13 (44,8)	33 (50,8)
Viszerale Erkrankung	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	10 (15,4)
Vorherige Erkrankungen (Inzidenz >20%), n (%)				
Mindestens ein abnormaler Befund	13 (100)	16 (100)	29 (100)	65 (100)
Anämie	8 (61,5)	10 (62,5)	8 (61,5)	34 (52,3)
Hypertonie	7 (53,8)	11 (68,8)	18 (62,1)	42 (64,6)
Thrombozytopenie	6 (46,2)	7 (43,8)	13 (44,8)	32 (49,2)

Parameter	Stufe 3 N=13	Stufe 1-2 N=16	Stufe 1-3 N=29	Stufe 1-4 N=65
Fatigue	7 (53,8)	4 (25,0)	11 (37,9)	26 (40,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	5 (38,5)	3 (18,8)	8 (27,6)	18 (27,7)
Hyperlipidämie	7 (53,8)	2 (12,5)	9 (31,0)	21 (32,3)
Hautläsion	3 (23,1)	3 (18,8)	6 (20,7)	10 (15,4)
Rückenschmerzen	5 (38,5)	1 (6,3)	6 (20,7)	14 (21,5)
Depression	3 (23,1)	3 (18,8)	6 (20,7)	12 (18,5)
Überempfindlichkeit ggü. Arzneimitteln	2 (15,4)	5 (31,3)	7 (24,1)	12 (18,5)
<p>* Ein Patient kann mehrere Ausprägungen aufweisen BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; max: Maximum; min: Minimum Quelle: Stufe 3: Tabelle 11-1, Stufe 3: Tabelle 11-3 Tabelle 11-5 [26] Stufe 1-2: t-oe-9-1 demo 65 und t-oe-9-3 BL 65, t-14-1-3a-2-mh, t-14-1-5-1-1-2-dh-pdh Stufe 1-3: t-oe-9-1 demo 65 und t-oe-9-3 BL 65, t-14-1-3a-1-mh, t-14-1-5-1-1-1-dh-pdh Stufe 1-4: t-oe-9-1 demo 65, t-oe-9-3 BL 65 und t-14-1-3a-mh Analysen für die Zulassungsbehörden [27]</p>				

Tabelle 4-39: Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stufe 3	Stufe 1-2	Stufe 1-3	Stufe 1-4
Patienten in der Erstlinientherapie, Gesamtpopulation und pro Stufe				
N	13	16	29	65
Am Leben, n (%)	5 (38,5)	7 (43,8)	12 (41,4)	29 (44,6)
Zensiert, n (%)	8 (61,5)	9 (56,3)	17 (58,6)	36 (55,4)
25. Perzentile	26,9	36,4	28,2	14,2
[95%-KI]	20,5; 28,6	27,7; 47,1	20,5; 31,2	7,7; 20,5
50. Perzentile (Median)	28,2	42,8	36,4	26,9
[95%-KI]	20,5; 28,9	27,7; 49,7	27,7; 47,1	15,0; 28,9
75. Perzentile	28,6	47,2	47,1	36,4
[95%-KI]	26,9; 28,9	42,8; 49,7	31,2; 49,7	28,2; 47,2
Range (min; max)	(0,23; 28,94)	(4,07; 49,74)	(0,23; 49,74)	(0,20; 49,74)
<p>Follow-up ist definiert als das Datum von der ersten Infusion von Tagraxofusp bis zum letzten Datum, von dem bekannt ist, dass der Patient noch am Leben ist. Verstorbene Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Datenschnitt: 30.06.2019 Quelle: t-eff-4a-tte-os</p>				

Mit einem Median von 42,8 Monaten (95%-KI: 27,7; 49,7) ist die Nachverfolgung bisher bei den Patienten der Stufe 1-2 am längsten (95%-KI: 27,7; 49,7) (Tabelle 4-39).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie STML401-0114

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, einarmige, multizentrische, offene Studie zur Behandlung von BPDCN- und AML-Patienten mit Tagraxofusp in der Monotherapie.

Ziel der Studie STML-401-0114 war es, die Resultate einer zuvor durchgeführten Investigator-initiierten Phase 1/2-Pilot-Studie (Studie 50047) mit Tagraxofusp zu bestätigen, in der Patienten mit hämatologischen Malignomen, einschließlich AML, r/r AML oder BPDCN, einen einzigen Zyklus von Tagraxofusp erhielten [21].

Die Studie STML-401-0114 war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt. Jede Stufe hatte individuelle Zielsetzungen, Studiendesign und Patientenpopulationen. Stufe 1 war der Dosisfindungsteil für Tagraxofusp (7 oder 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag) bei Patienten mit BPDCN oder AML. Stufe 2 diente als Expansionsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit BPDCN oder AML, mit der gewählten Dosis (12 mcg/kg Körpergewicht/Tag). Stufe 3 war die pivotale Phase für die Zulassung zur Bestätigung der Wirksamkeit bei Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie. Stufe 4 wurde ergänzt, um den Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen.

Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie laut WHO Klassifizierung mit BPDCN diagnostiziert wurden, einen ECOG PS von 0-2 aufwiesen und mindestens 18 Jahre alt waren. In allen Studienstufen wurde Tagraxofusp als 15-minütige intravenöse (i.v.) Infusion täglich an 5 aufeinanderfolgende Tagen eines 21-Tage-Zyklus, zunächst für bis zu 6 Zyklen, verabreicht. Durch Protokolländerung 8 (08.02.2016) konnten Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes von der Behandlung profitierten, weitere Zyklen von Tagraxofusp erhalten. Es wurde keine maximale Therapiedauer festgelegt.

Der erste Zyklus von Tagraxofusp sollte stationär mit Krankenhauseinweisung verabreicht werden. Beginn der Hospitalisierung war der Tag der ersten Tagraxofusp-Infusion und Ende der Hospitalisierung war 24 Stunden nach der letzten Infusion. Nachfolgende Zyklen von Tagraxofusp wurden stationär oder in einer geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtung verabreicht. Die Patienten wurden für mindestens 4 Stunden nach dem Verabreichen jeder Infusion überwacht.

Die Studie wurde in 9 Zentren in den USA durchgeführt. Die Behandlung des ersten Patienten begann im Oktober 2014. Von den insgesamt 96 eingeschlossenen und analysierten Patienten hatten 47 Patienten BPDCN. 32 Patienten waren bisher unbehandelt (Erstlinientherapie) und 15 refraktär/rezidivierend nach vorhergehender Behandlung. Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die durch die EMA berücksichtigten Patientenpopulationen vorgelegt. Dies umfasst 13 Patienten aus Stufe 3. Des Weiteren werden alle Daten zu Fachinformations-gerechtdosierten Patienten (12 mcg/kg/Tag, Stufe 1-3 N = 29 und Stufe 1-4 N=65 (Wirksamkeit) N=66 (Sicherheit)) vorgelegt.

Im Folgenden wird nur noch auf das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet BPDCN in der Erstlinientherapie eingegangen. Alle Charakteristika für Erstlinienpatienten sind in Tabelle 4-38 aufgeführt.

Die Mehrheit der BPDCN-Patienten in Stufe 1-3 war männlich (79,3%) und kaukasisch (93,1%). In Stufe 1-4 waren die Studienteilnehmer ebenfalls überwiegend männlich (80,0%) und kaukasisch (87,7%). Durch die mehrheitlich kaukasische Ethnie können die Resultate auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Im Median waren die BPDCN-Patienten in Stufe 1-3 67 Jahre alt (Bereich: 22 bis 84). 15 (51,7%) hatten einen ECOG PS von 0, d.h. waren durch die Erkrankung in ihrer Aktivität nicht eingeschränkt, während 14 (48,3%) einen ECOG PS von 1 aufwiesen, d.h. der Aktivitätsstatus bereits leicht eingeschränkt war. Die durchschnittliche Zeit der Erkrankung an BPDCN seit Diagnose betrug 1,29 Monate (SD: 1,062).

Patienten der Stufe 1-4 wiesen bis auf den ECOG PS vergleichbare Charakteristika zu Baseline auf. Sie waren im Median 68 Jahre alt (Bereich: 22 bis 84), jeweils 47,7% wiesen einen ECOG PS von 0 bzw. 1 auf und lediglich 2 Patienten (3,1%) einen ECOG PS von 2.

Die BPDCN präsentierte sich zu Baseline bei 96,6% bzw. 92,3% der Erstlinien-Patienten (Stufe 1-3 bzw. Stufe 1-4) unter Beteiligung der Haut, bei 48,3% bzw. 49,1% der Patienten war das Knochenmark involviert, bei 44,8% bzw. 50,8% die Lymphknoten, bei 24,1% bzw. 26,2% das Blut und bei 13,8% bzw. 15,4% lag eine viszerale Erkrankung vor.

Die Studie STML401-0114 wurde im Juni 2014 initiiert und war zum Zeitpunkt des klinischen Studienberichts (Stand 10.12.2018) noch laufend. Im Dossier werden diejenigen Analysen präsentiert, die der EMA für das Zulassungsverfahren eingereicht wurden und die Grundlage der europäischen Zulassung und Fachinformation bilden. Der Datenschnitt 31. Januar 2018 bildet die Basis für die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse, deren Resultate im klinischen Studienbericht dargestellt sind. Der Datenschnitt 03. Oktober 2018 war ein nicht a priori geplanter, jedoch von der Zulassungsbehörde EMA geforderter Datenschnitt zur Darstellung von Überlebenszeitanalysen. Der 3. Datenschnitt 30.06.2019 diente der weiteren Nachbeobachtung und wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA gefordert.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA vertrat die Auffassung, dass im Zusammenhang mit einer solch seltenen Krankheit wie der BPDCN eine

Analyse der Gesamtheit der Daten (d.h. Stufen 1 bis 4 zusammengefasst) für die Nutzen-Risiko-Bewertung gegenüber einer alleinigen Betrachtung von nur der pivotalen Kohorte in Stufe 3 vorzuziehen ist.

Die Primärpopulation für die Analyse der Wirksamkeit war die gesamte Erstlinien-Population. Es musste eine Diagnose auf Basis einer zentralen pathologischen Untersuchung mit dem Ergebnis „Bestätigt“ oder „Uneindeutig: vermutlich BPDCN“ vorliegen. Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten.

Primärer Endpunkt war die Komplettremissionsrate, die sich aus der Komplettremission und der klinischen Komplettremission (d. h. CR + CRc) zusammensetzt, begleitet von einer Beurteilung der Dauer des Ansprechens als einem wichtigen sekundären Endpunkt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der eingeschlossenen Studie handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Das Verzerrungspotenzial ist demnach als per se hoch verzerrt einzustufen.

Dennoch können valide Ableitungen zum Zusatznutzen anhand der STML-401-0114 getroffen werden. Die EMA [8] nennt für die Robustheit der klinischen Daten die prospektiv definierten Ein-/Ausschlusskriterien und dass diese über alle Studienphasen hinweg konsistent (mit Ausnahme von Stufe 3), für Erstlinienpatienten waren. Alle Patienten mussten histologisch und/oder zytologisch bestätigtes BPDCN durch eine pathologische Bewertung gemäß der WHO-Klassifikation 2008 von einem Pathologen mit Fachkenntnissen in hämatologischen Malignitäten haben. Zudem wurde das pathologische Material zur zentralen Überprüfung durch einen Pathologen zur Bestätigung der Diagnose von BPDCN untersucht. Diese Bestätigung war erforderlich, damit ein Patient in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen werden konnte. Die Grunderkrankung wurde durch Knochenmarkbiopsie/-aspirat, Computertomographie (CT)-Scans zur Erfassung des Vorliegens von Lymphadenopathie und viszerale Erkrankungen, Blutentnahme zur Untersuchung auf periphere Blasten und Zytopenien sowie dem modified severity-weighted assessment tool (mSWAT) und Hautbiopsie erfasst. In Zusammenarbeit mit medizinischen Experten für BPDCN wurden strenge Kriterien unter Berücksichtigung aller Krankheitsmanifestationen entwickelt. Basierend auf diesen Kriterien erforderte CR eine Normalisierung von Blasten im Knochenmark, eine Normalisierung der absoluten Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, das Fehlen von Leukämie-Blasten im peripheren Blut, eine 100%ige Clearance aller zu Studienbeginn vorhandenen Hautläsionen und eine

Verringerung der Lymphknoten auf den Normalwert und nicht tastbare Milz/Leber-Veränderungen. Als Teil der Kriterien wurde neu die klinische CR (CRc) eingeführt, um eine spezifische Reaktion auf die Behandlung zu beschreiben, die alle Merkmale einer CR an Nicht-Haut-Krankheitsherden umfasste.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- über- leben	Komplett- remission	Dauer der Komplett- remission	Stammzell- therapie	Pro- gressions- freies Überleben	UE	UE von beson- derem Interesse
STML- 401-0114	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Therapie abbrüche aufgrund von UE	SUE					
STML- 401-0114	Ja	Ja					
(S)UE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0114	<p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Eine Nachverfolgung fand telefonisch alle 90 Tage nach der letzten Infusion statt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren oder nicht nachverfolgt werden konnten, wurden zum letzten durch persönliches Erscheinen oder Telefonkontakt nachgewiesenen Überlebenszeitpunkt vor dem Stichtag der Analyse zensiert. Die Nachbeobachtung ist mit dem 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 noch nicht abgeschlossen. Der finale Datenschnitt erfolgte im März 2020.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde jeweils für Patienten in der Erstlinientherapie evaluiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, unter Bestimmung von Anzahl und Prozentsatz von Ereignissen und zensierten Beobachtungen, sowie des Medians und der 25. und 75. Perzentile der Ereignisse mit zugehörigen beidseitigen 95% Konfidenzintervallen. Die Analyse basiert auf der Erstlinien-Population.</p> <p>Die Ergebnisse werden für drei prädefinierte bzw. von der EMA geforderte Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019) und für die Stufe 3 (pivotal Kohorte), Stufe 1+2, Stufe 1-3 sowie über alle Stufen 1-4 berichtet.</p>
<p>BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner klaren Definition, Feststellung des Todes aufgrund jeglicher Ursache (ja/nein), ein objektives Kriterium dar und ist auch bei einem offenen Studiendesign als unverzerrt anzusehen.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte ab Beginn der Therapie mit Tagraxofusp. Zwischen Studienbeginn und der ersten Tagraxofusp-Infusion sind keine Patienten verstorben. Somit ist der Endpunkt als valide zu erachten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-42: Ergebnisse Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie sowie bei rezidivierender/refraktärer BPDCN (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp) – weitere Untersuchungen

STML-401-0114		BPDCN-Patienten in Erstlinientherapie			
		Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
Datenschnitt 31.01.2018					
Dauer Follow-up	Median [95%-KI] Range (min; max)	11,5 [8,8; 11,9] (0,2; 12,7)	23,3 [13,7; 30,5] (4,1; 32,9)	17,6 [11,9; 26,9] (0,2; 32,9)	NA
Anzahl Todesfälle	n (%)	6 (46,2)	7 (43,8)	13 (44,8)	NA
Zensiert	n (%)	7 (53,8)	9 (56,3)	16 (55,2)	NA
Dauer Gesamtüberleben (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	5,9 [0,2; NE]	11,9 [4,1; NE]	7,3 [5,1; 12,3]	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	NE [5,2; NE]	NE [11,9; NE]	18,0 [9,7; NE]	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [7,3; NE]	NE [NE; NE]	NE [18,0; NE]	NA
	Range (min; max)	(0,23; 12,65)	(4,07; 32,92)	(0,23; 32,92)	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	% [95%-KI]	-	-	59,3 [38,0; 75,4]	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten	% [95%-KI]	-	-	54,3 [33,0; 71,5]	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten	% [95%-KI]	-	-	46,6 [24,2; 66,3]	NA
Datenschnitt 03.10.2018					
Dauer Follow-up	Median [95%-KI] Range (min; max)	20,0 [18,4; 21,3] (0,2; 21,3)	30,6 [24,7; 38,1] (4,1; 42,9)	24,9 [20,0; 30,6] (0,2; 42,9)	NA
Anzahl Todesfälle	n (%)	7 (53,8)	7 (43,8)	14 (48,3)	NA
Zensiert	n (%)	6 (46,2)	9 (56,3)	15 (51,7)	NA
Dauer Gesamtüberleben (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	5,9 [0,2; 18,9]	11,9 [4,1; NE]	7,3 [5,1; 12,3]	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	18,9 [5,2; NE]	NE [11,9; NE]	NE [9,7; NE]	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [7,3; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NA

STML-401-0114		BPDCN-Patienten in Erstlinientherapie			
		Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
	Range (min; max)	(0,23; 21,29)	(4,07; 42,87)	(0,23; 42,87)	NA
Nach 12 Monaten am Leben ^a	n/N (%)	-	-	18/29 (62,1)	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ^a	% [95%-KI]	-	-	62,1 [42,1; 76,9]	NA
Nach 18 Monaten am Leben ^a	n/N (%)	-	-	17/29 (58,6)	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten ^a	% [95%-KI]	-	-	58,6 [38,8; 74,0]	NA
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten ^{ab}	% [95%-KI]	-	-	51,5 [32,2; 67,8]	NA
Datenschnitt 30.06.2019					
Dauer Follow-up	Median [95%- KI] Range (min; max)	28,2 [20,5; 28,9] (0,23; 28,94)	42,8 [27,7; 49,7] (4,07; 49,74)	36,4 [27,7; 47,1] (0,23; 49,74)	26,9 [15,0; 28,9] (0,20; 49,74)
Anzahl Todesfälle	n (%)	8 (61,5)	9 (56,3)	17 (58,6)	36 (55,4)
Zensiert	n (%)	5 (38,5)	7 (43,8)	12 (41,4)	29 (44,6)
Dauer Gesamtüberleben (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	5,9 [5,1; 18,9]	11,9 [6,9; 35,9]	7,3 [5,2; 18,0]	6,8 [5,3; 9,7]
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	18,9 [5,9; NE]	35,9 [12,0; NE]	25,8 [11,9; NE]	12,3 [9,7; 35,9]
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [18,9; NE]	NE [35,9; NE]	NE [35,9; NE]	NE [25,8; NE]
	Range (min; max)	(0,23; 28,94)	(4,07; 49,74)	(0,23; 49,74)	(0,20; 49,74)
Nach 12 Monaten am Leben ^a	n/N (%)	7/13 (53,8)	11/16 (68,8)	18/29 (62,1)	27/55 (49,1)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ^a	% [95%-KI]	53,8 [26,7; 80,9]	68,8 [46,0; 91,5]	62,1 [44,4; 79,7]	52,2 [39,2; 65,2]
Nach 18 Monaten am Leben ^a	n/N (%)	7/13 (53,8)	10/16 (62,5)	17/29 (58,6)	20/50 (40,0)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten ^a	% [95%-KI]	53,8 [26,7; 80,9]	62,5 [38,8; 86,2]	58,6 [40,7; 76,5]	48,2 [35,0; 61,3]
Nach 24 Monaten am Leben ^a	n/N (%)	5/12 (41,7)	9/16 (56,3)	14/28 (50,0)	15/48 (31,3)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten ^a	% [95%-KI]	46,2 [19,1; 73,3]	56,3 [31,9; 80,6]	51,7 [33,5; 69,9]	40,9 [27,5; 54,4]

STML-401-0114	BPDCN-Patienten in Erstlinientherapie			
	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
<p>BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; KI=Konfidenzintervall; max=Maximum; min=Minimum; N=Anzahl der Patienten in der jeweiligen Stufe der Studie, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA=not available (Daten zu Patienten der Stufe 1-4 liegen zu den Datenschnitten aus dem Jahr 2018 nicht vor); NE=Nicht erreicht</p> <p>^aLandmark Analyse</p> <p>^bDa nicht alle Patienten, die am Leben waren, zum Zeitpunkt des 03.10.2018 die 24 Monate Follow-up beendet haben, wird hier nur die Überlebenswahrscheinlichkeit (mit Kaplan-Meier Methode berechnet) präsentiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit basiert auf dem Produkt-Grenzwert-Schätzer. Die KI wurden mittels linearer Transformation berechnet.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Infusion von SL-401 bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind oder nicht mehr nachbeobachtet werden können, werden an dem letzten Datum zensiert, von dem bekannt ist, dass sie noch am Leben waren.</p> <p>Quelle: Studienbericht STML-401-0114, Tabelle 11-7 (Follow-up), Tabelle 11-12 [26]; Clinical Overview, Tabelle 6 [28], t-q18-6-eff-tte-os Analysen für die Zulassungsbehörden [27]</p>				

BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie

Nach dem ersten Datenschnitt am 31.01.2018 betrug das mediane Gesamtüberleben für alle 29 Erstlinien-Patienten (Stufe 1-3) 18,0 Monate (95%-KI: 9,7; NE). Zu diesem Zeitpunkt waren 13 Patienten verstorben (44,8%) und die übrigen 16 Patienten (55,2%) wurden für diese Analyse zensiert. In Stufe 3 (pivotale Kohorte) waren es 6 Todesfälle (46,2%) und 7 Zensuren. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit für alle 29 Erstlinien-Patienten für 12 Monate lag bei 59,3%. Für 18 und 24 Monate betrug sie jeweils 54,3% und 46,6%. Während mehr als 50% der Patienten noch am Leben waren, zeigte die Kaplan-Meier Analyse von 18 bis 33 Monaten ein Plateau (Abbildung 4-3).

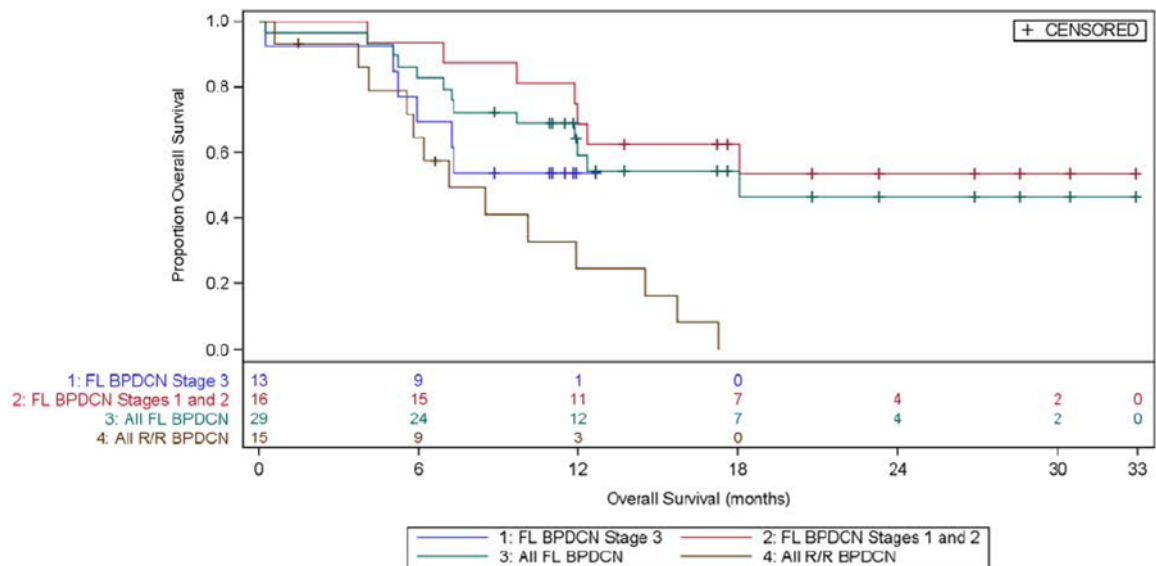


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben in BPDCN Patienten (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

Abkürzungen: BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; FL=First line;

R/R=Rezidivierend/refraktär (nicht im Anwendungsgebiet)

Datenschnitt: 31.01.2018

Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts am 03.10.2018 waren 15 (51,7%) von 29 Erstlinien-Patienten am Leben. 14 Patienten (48,3%) waren verstorben. Der Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens wurde, nach einem durchschnittlichen Follow-up von 24,9 Monaten, nicht erreicht. Während mehr als 50% der Patienten noch am Leben waren, zeigte die Kaplan-Meier Analyse von 18 bis 43 Monaten ein Plateau (Abbildung 4-4). All diese Patienten wurden für mindestens 18 Monate beobachtet. Die Überlebenschancen nach 12 und 18 Monaten betrug jeweils 62,1% beziehungsweise 58,6%. Die geschätzte Überlebenschancen nach 24 Monaten betrug 51,5%.

In Stufe 3 waren zum Analysezeitpunkt 6 der 13 Patienten am Leben (46,2%). Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 20,0 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 18,9 Monate.

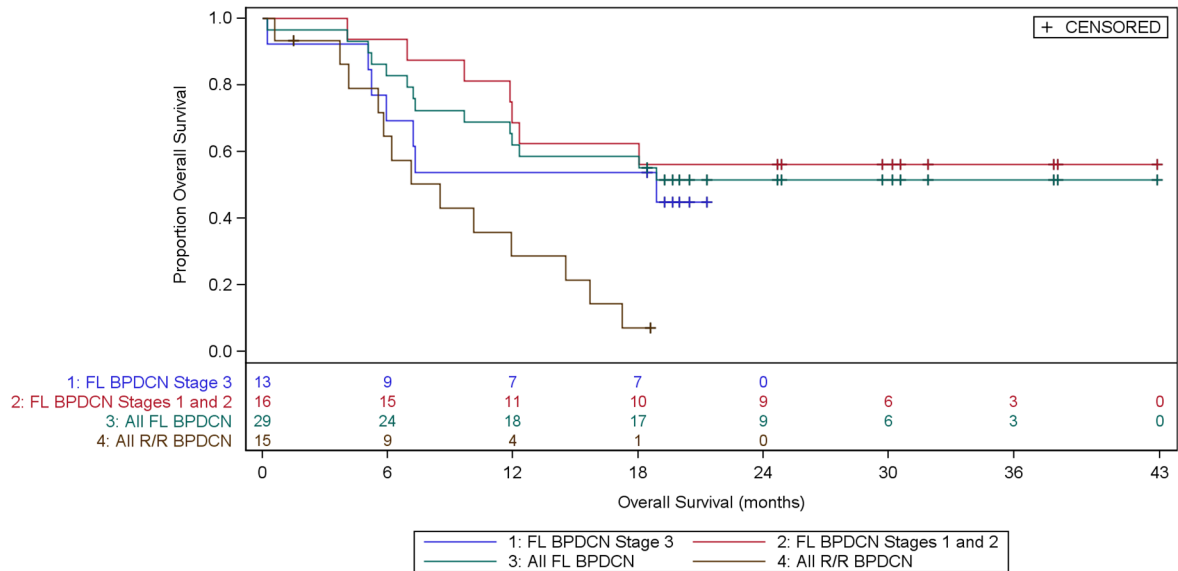
Stemline Therapeutics, Inc.
Protocol STML-401-0114

Confidential

Page 1 of 5
Data Cutoff: 03 October 2018

Figure 14.2.12.2

Kaplan Meier Analysis of Overall Survival (OS) in BPDCN Patients Treated at 12 mcg/kg/day: All BPDCN Patients (mITT Population)



Note: BPDCN = Blastische Plasmazytoide dendritische Zellneoplasm. FL = First-Line. R/R = Relapsed/Refractory.
Source: Table 14.2.42.1
PROGRAM: P:\Stemline Therapeutics\MAA\0114\OS and TTE\Biostats\Figures\14-2-12-2-tte-os

DATE: 27OCT2018 20:28

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

Abkürzungen: BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasmie; OS=Overall survival; R/R=relapsed/refractory (nicht im Anwendungsgebiet)

Datenschnitt: 03.10.2018

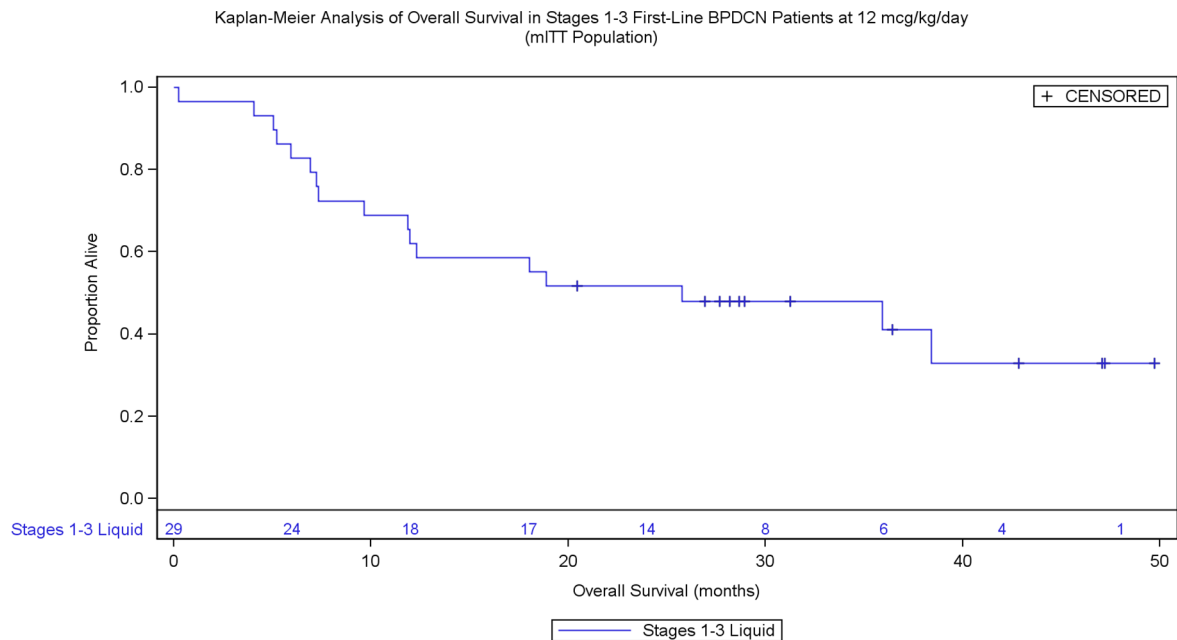
Quelle: f-14-2-12-2-tte-os Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Stemline Therapeutics, Inc.
CHMP RA Responses

Confidential

Page 1 of 1
Data Cutoff: 30 June 2019

Figure 3A.1



Note: OS = Overall Survival. BPDCN = Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm.

Source: Table 3A

PROGRAM NAME: P:\Stemline Therapeutics\MAA\Day 60 CHMP ARs\Biostats\Figures\l-eff-tte-os-1a-1

DATE: 26NOV2019 15:35

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-3 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

Abkürzungen: BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie

Datenschnitt: 30.06.2019

Quelle: f-eff-tte-os-1a-1 Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30.06.2019 waren auch Daten zu den in Stufe 4 behandelten Patienten (lyophilisiertes Produkt) vorhanden und 29 (44,6%) von 65 Erstlinien-Patienten waren am Leben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,3 Monate (95%-KI: 9,7; 35,9). Die Kaplan-Meier Analyse zeigt eine Beobachtungsdauer von bis zu 50 Monaten (Abbildung 4-6). Betrachtet man die Kurve derjenigen Patienten isoliert, die mit dem lyophilisierten Produkt behandelt wurden, zeigt sich ein deutlicher Unterschied (Abbildung 4-6).

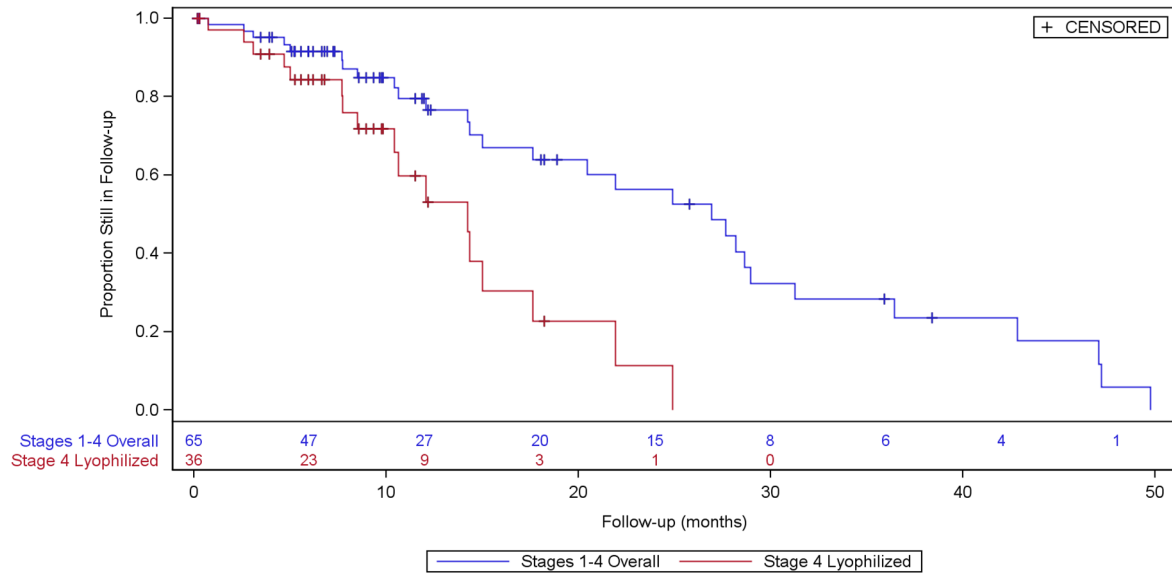
Stemline Therapeutics, Inc.
CHMP RA Responses

Confidential

Page 1 of 1
Data Cutoff: 30 June 2019

Figure 4C

Kaplan-Meier Analysis of Follow-up in First-Line BPDCN Patients at 12 mcg/kg/day - Overall vs Stage 4 Lyophilized (mITT Population)



Note: BPDCN = Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm.

Source: Table 4A

PROGRAM NAME: P:\Stemline Therapeutics\MAA\Day 60 CHMP ARs\Biosstats\Figures\l-eff-tte-os-2c

DATE: 23OCT2019 10:52

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Analyse Gesamtüberleben für BPDCN Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

Abkürzungen: BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie;

Datenschnitt: 30.06.2019

Quelle: f-eff-tte-os-2c Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

4.3.2.3.3.2 Komplettremission – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Komplettremission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0114	<p>Die Komplettremission bzw. das komplette Ansprechen (Complete Response; CR) ist primärer Wirksamkeits-Endpunkt für die Stufe 3 (pivotal Kohorte) in der Erstlinientherapie. Sie ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in jedem ursprünglich betroffenen Kompartiment.</p> <p>Als Komplettremission wurden sowohl ein komplettes Ansprechen (CR) als auch ein komplettes Ansprechen mit minimaler residueller Hautabnormalität (CRc) gewertet, so dass CR im Rahmen dieses Endpunkts definiert ist als das Vorliegen einer CR oder einer CRc.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Erstlinien-Population. Die Ergebnisse werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die nach einer Behandlung mit Tagraxofusp eine Komplettremission erreichen, angegeben, und für zwei Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 03.10.2018) sowie für die Stufen 3 (pivotal Kohorte), 1+2 und über alle Stufen berichtet.</p> <p>Komplettremission (CR) lag vor, wenn in den 5 Kompartimenten die folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmark: Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$) • Peripheres Blut: Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mcL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mcL}$), keine leukämischen Blasten • Haut*: 100% Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn • Lymphknoten: Rückgang auf normale Größe im CT • Milz, Leber: nicht tastbar, Knötchen verschwunden <p>Komplettremission mit minimalen residuellen Hautabnormalitäten (CRc) lag vor bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmark: Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$) • Peripheres Blut: Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mcL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mcL}$), keine leukämischen Blasten • Haut*: deutliche Entfernung aller Hautläsionen (mSWAT-Reduktion von $\geq 75\%$) seit dem Ausgangswert, jedoch residuelle ($\leq 10\%$ mSWAT) Hyperpigmentierung oder Abnormalität, ohne Hinweis auf aktive BPDCN mittels Biopsie (oder keine Biopsie durchgeführt) • Lymphknoten: Rückgang auf normale Größe im CT • Milz, Leber: nicht tastbar, Knötchen verschwunden <p>Erhebungszeitpunkte waren wie folgt: zu Baseline sowie jeweils Tag 21 ± 7 in Zyklus 1 und 2 (Stufe 2, 3 und 4), jeweils Tag 21 ± 7 in Zyklus 3-6 und folgende (Stufe 2 und darüber).</p> <p>Die Beurteilung stützte sich auf Fotografien, Haut- und Lymphknotenbiopsien, Knochenmarkaspiration und -biopsien, körperlichen Untersuchungen und PET/CT. Sie erfolgte zunächst durch den Prüfarzt, bezüglich Haut mittels Hautbiopsie und Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) [29], für Knochenmark und peripheres Blut anhand der Standardkriterien für AML nach Cheson <i>et al.</i> 2003 [30], und für Lymphknoten sowie Milz und Leber anhand Standardkriterien auf Basis einer CT nach Cheson <i>et al.</i> 2007 und 2014 [31; 32].</p> <p>Gemäß eines formalen statistischen Hypothesentests war der primäre Endpunkt bei Erstlinientherapie-Patienten in Stufe 3 (pivotal Kohorte) erreicht, wenn die Untergrenze des zweiseitigen exakten Clopper-Pearson 95%-KI $\geq 10\%$ war.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Ergebnisse werden für zwei von der EMA geforderte Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 30.06.2019) und für die Stufe 3 (pivotale Kohorte), Stufe 1+2, Stufe 1-3 sowie über alle Stufen 1-4 berichtet.
	* Die Beurteilung bezüglich Haut stützte sich auf Hautbiopsie und Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) [20], einem gewichteten Score aus Hautveränderungen zur Ermittlung der kutanen Erkrankungslast. BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Der Endpunkt Komplettremission wurde nach objektiven Kriterien erhoben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d.h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten vor der Behandlung nicht möglich ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-44: Ergebnisse Komplettremission (CR/CRc) bei BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

STML-401-0114	BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie			
	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
n (%)	7 (53,8)	14 (87,5)	21 (72,4)	37 (56,9)
95%-KI	25,1; 80,8	61,7; 98,4	52,8; 87,3	44,0; 69,2
<p>Die Komplettremission schließt die Phase nach der Stammzelltransplantation ein. BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CR=complete remission, CRc=vollständiges Ansprechen mit residualer Hautanomalie, die nicht auf eine aktive Krankheit; KI=Konfidenzintervall; N=Anzahl der Patienten in der jeweiligen Stufe der Studie, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis hinweist Datenschnitt Stufe 1-3: 31.01.2018, 30.06.2019 und 30.06.2019. Die Ergebnisse sind für die drei Datenschnitte identisch. Datenschnitt Stufe 1-4: 30.06.2019 Quellen: Stufe 3, Stufe 1-2, Stufe 1-3: Studienbericht STML401-0441 Tabelle 11-9 [26], Stufe 1-4: t-q18-4-eff-tte-docr4 Analysen für die Zulassungsbehörden [27]</p>				

Die Komplettremissionsrate bei allen Patienten in der Erstlinientherapie in den Stufen 1-3 (N=29) lag bei 72,4% (21/29 Patienten) (95%-KI: 52,8; 87,3).

In Stufe 3 (pivotaler Kohorte) betrug die Komplettremissionsrate 53,8% (7 von 13 Patienten), mit einem 95%-KI von 25,1 bis 80,8. Damit überschreitet die untere Grenze des Konfidenzintervalls den vorgegebenen Richtwert von 10% (basierend auf dem Rat von medizinischen Experten in der Indikation BPDCN und dem Fehlen zugelassener Therapien oder standard-of-care) und der primäre Endpunkt galt damit als erreicht.

Unabhängig von der Darreichungsform flüssig versus lyophilisiert betrug die vollständige Ansprechrate über alle Patienten hinweg 56,9% (37 von 65 Patienten).

Der Behandlungseffekt ist in allen Stufen klinisch bedeutsam. Die Komplettremissionsraten in Stufe 3 und Stufe 1-4 sind zwar niedriger als in Stufe 1 und 2 bzw. 1-3, es ist jedoch bekannt, dass explorative Stufen einer Studie typischerweise höhere Behandlungseffekte zeigen als spätere Bestätigungsstadien.

Darüber hinaus sind die Ansprechraten in Stufe 3 und Stufe 4 vergleichbar (53,8% bzw. 44,4%). Dies wird auch anhand der überlappenden Konfidenzintervalle ersichtlich (Abbildung 4-7). Das Ausmaß des Ansprechens ist klinisch bedeutsam, da die Untergrenze des 95%-KI in jeder Stufe >25% beträgt.

Figure 3: Rates of Complete Remission in Study 0114 (First-Line Patients)

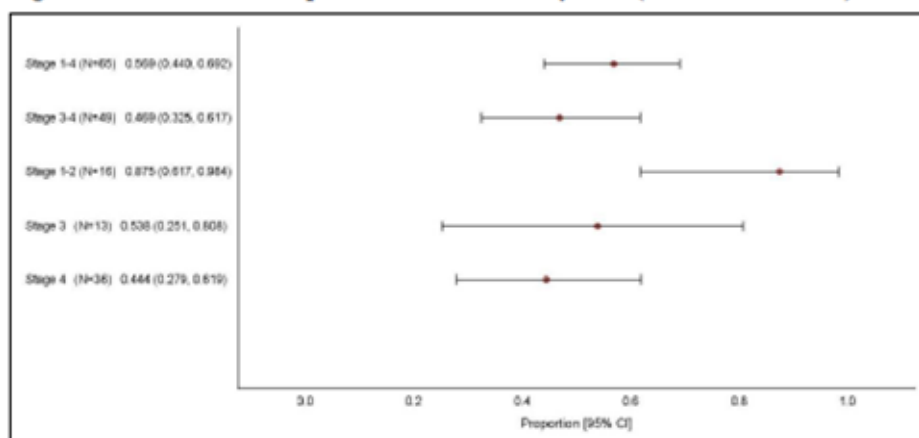


Abbildung 4-7: Komplettremissionsraten der einzelnen Stufen der Studie STML-401-0114

Quelle: Detailed grounds for re-examination (16.09.2020) [7]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten vor der Behandlung nicht möglich ist. Daher kann die vollständige Ansprechrate auf die Wirkung von Tagraxofusp zurückgeführt werden, sodass das Ausmaß der Wirkung beurteilt werden kann und nicht auf eine Spontanremission zurückzuführen sein kann.

4.3.2.3.3 Dauer der Komplettremission – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Dauer der Komplettremission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung		
STML-401-0114	<p>Die Dauer der Komplettremission war definiert als die Zeit vom ersten Erreichen einer Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs (Rezidiv oder Progression).</p> <p>Als Komplettremission (CR) wurden sowohl ein komplettes Ansprechen (CR) als auch ein komplettes Ansprechen mit minimalen residuellen Hautabnormalitäten (CRc) gewertet (je nachdem was zuerst auftrat), so dass CR definiert war ist als das Vorliegen einer CR oder einer CRc.</p> <p>Falls auf die Komplettremission partielles Ansprechen (PR, Partial Response) oder Krankheitsstabilität (SD, Stable Disease) folgten, ohne Anzeichen für ein erneutes Wiedererreichen der Komplettremission (CR+CRc), endete die Dauer der Komplettremission zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung. Wenn CRi (komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung der Blutwerte) auf CR+CRc folgte, wurde dies nicht als Hinweis auf einen Rückfall gewertet.</p> <p>Bei Patienten, die nach einer Komplettremission (CR+CRc) eine Stammzelltransplantation erhielten, umfasste die Dauer der Komplettremission die Zeit bis zum Krankheitsrückfall nach der Transplantation.</p> <p>Patienten, die nach Komplettremission (CR+CRc) zum Zeitpunkt des Datenstichtags der Analyse keine Nachuntersuchung hatten oder kein Rezidiv entwickelten, wurden entweder zum Datum der letzten Behandlung mit Tagraxofusp oder zum Datum der letzten Beurteilung vor dem Analyse-Stichtag, je nachdem was später eintrat, zensiert.</p> <p>Die Dauer der Komplettremission wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, unter Bestimmung von Anzahl und Prozentsatz von Ereignissen und zensierten Beobachtungen, sowie des Medians und der 25. und 75. Perzentile der Ereignisse mit zugehörigen beidseitigen 95% Konfidenzintervallen. Die Analyse basiert auf der Erstlinien-Population. Die Ergebnisse werden für wiederum drei Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019) sowie für die Stufen 1+2 und für die Stufe 3 (pivotale Kohorte), Stufe 1-3 sowie über alle Stufen 1-4 berichtet.</p>		
	Ansprechen	Knochenmark²	Kriterien
	Komplett-remission/ komplettes Ansprechen (CR)	Knochenmark	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)
		Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mCL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mCL}$), keine leukämischen Blasten
		Haut ³	100% Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
		Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
		Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
		Knochenmark ²	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)

Komplett-remission/ komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (Cri)	Peripheres Blut	Unvollständige Erholung der Neutrophilen- und/oder Thrombozytenzahl; Fehlen leukämischer Blasten
	Haut ³	100% Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
Komplett-remission/ komplettes Ansprechen mit minimaler residueller Hautabnormalität (CRc) ¹	Knochenmark ²	Normalisierung des Anteils der Blasten ($\leq 5\%$)
	Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mL}$), keine leukämischen Blasten
	Haut ³	Deutliche Entfernung aller Hautläsionen (mSWAT-Reduktion von $\geq 75\%$) seit dem Ausgangswert, jedoch residuelle ($\leq 10\%$ mSWAT) Hyperpigmentierung oder Abnormalität, ohne Hinweis auf aktive BPDCN mittels Biopsie (oder keine Biopsie durchgeführt)
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	Nicht tastbar, Knötchen verschwunden
Partielles Ansprechen (PR)	Knochenmark ²	Reduktion des Blasten-Anteils um $\geq 50\%$ auf 5-25%
	Peripheres Blut	Normalisierung der Neutrophilen- ($\geq 1.000/\text{mL}$) und Thrombozytenzahl ($\geq 100.000/\text{mL}$)
	Haut ³	50- $<100\%$ Entfernung aller Hautläsionen vom Ausgangswert; keine neuen Läsionen bei Patienten ohne Läsionen zu Studienbeginn
	Lymphknoten	$\geq 50\%$ Rückgang der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) von bis zu 6 größten dominierenden Knoten; keine Vergrößerung anderer Knoten
	Milz, Leber	$\geq 50\%$ Rückgang der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) der Knötchen (für einzelne Knötchen des größten diagonalen Durchmessers); keine Vergrößerung der Leber oder Milz
Stabile Erkrankung (SD)	---	Nichterreichung mindestens eines partiellen Ansprechens (PR), aber kein Hinweis auf eine Progression für mindestens 8 Wochen
Rezidiv nach Komplettremission/komplettem Ansprechen (CR/CRi/CRc)	Knochenmark ²	Anteil der Blasten $>5\%$ (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspirat ≥ 1 Woche später erforderlich)
	Peripheres Blut	Leukämische Blasten vorhanden
	Haut ³	Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50% des Ausgangsscores
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von $>1,5$ cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des

		längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Rückgang vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen
Rezidiv nach partiellem Ansprechen (PR)	Knochenmark ²	Anteil der Blasten $\geq 25\%$ (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspirat ≥ 1 Woche später erforderlich)
	Haut ³	Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50% des Ausgangsscores
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von >1,5 cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme ab Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Rückgang ab Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen
Progression (PD)	Knochenmark ²	$\geq 50\%$ Zunahme des Anteils der Blasten vom Ausgangswert (und Anteil der Blasten >5%)
	Peripheres Blut	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Reduktion der Höchstzahl an Thrombozyten oder Granulozyten während der Remission; • Verringerung der Hämoglobinkonzentration um mindestens 2 g/dL; • Transfusionsabhängigkeit
	Haut ³	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ Zunahme der Hauterkrankung vom Ausgangswert • Neue Tumoren bei Patienten ohne Tumoren zu Studienbeginn
	Lymphknoten	Auftreten einer neuen Läsion (neuer Läsionen) von >1,5 cm in jeder Achse, $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) um mehr als einen Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens >1 cm in der kurzen Achse
	Milz, Leber	>50% Zunahme vom Nadir der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD, sum of product of the greatest diameter) aller bisherigen Läsionen
<p>¹In Übereinkunft mit der FDA wurde die Definition der Komplettremission/des kompletten Ansprechens (CR) mit Protokoll Amendment 9 von zunächst CR=CR+CRc+CRi auf CR=CR+CRc geändert. Beim Kompartiment Haut wurden die Ansprechkriterien gemäß FDA weiter spezifiziert.</p> <p>²In einem Setting, in dem sich die Blastenpopulation bei der Knochenmarks-Bewertung mittels Durchflusszytometrie oder einer anderen molekularen Methodik veränderte, ohne einen ähnlichen Grad an</p>		

Änderung des Anteils der morphologischen Blasten, wurde der morphologische Prozentsatz verwendet, um Ansprechen/Progression zu bestimmen.

³Der Prozentsatz der Clearance oder Zunahme der Hauterkrankung wurde unter Verwendung des Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) berechnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Der Endpunkt Komplettremission wurde nach objektiven Kriterien erhoben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d.h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten vor der Behandlung nicht möglich ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-46: Dauer des kompletten Ansprechens (CR/CRc) (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

STML-401-0114		BPDCN-Patienten in Erstlinientherapie			
		Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
Datenschnitt 31.01.2018					
Dauer der Komplettremission (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	NE (7,3; NE)	2,5 (1,3; NE)	5,9 (1,3; NE)	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	NE (7,3; NE)	NE (1,5; NE)	NE (5,9; NE)	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE (7,3; NE)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	NA
	Range (min; max) ^a	(3,91; 12,22)	(1,31; 32,23)	(1,31; 32,23)	NA
Datenschnitt 03.10.2018					
Dauer der Komplettremission (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	NE (7,3; NE)	2,5 (1,3; 24,9)	5,9 (1,3; NE)	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	NE (7,3; NE)	24,9 (1,5; NE)	NE (5,9; NE)	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE (NE; NE)	NE (24,9; NE)	NE (24,9; NE)	NA
	Range (min; max) ^a	(3,9; 18,8)	(1,3; 42,2)	(1,3; 42,2)	NA
Datenschnitt 30.06.2019					
Dauer der Komplettremission (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	7,3 [4,7; NE]	2,5 [1,4; 11,2]	3,7 [1,5; 11,2]	2,5 [1,5; 4,4]
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	NE [7,3; NE]	8,5 [2,5; NE]	16,9 [4,7; NE]	7,3 [3,7; NE]
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [16,9; NE]	NE [5,9; NE]	NE [24,9; NE]	NE [16,9; NE]
	Range (min; max)	(4,70; 28,52)	(1,31; 49,05)	(1,31; 49,05)	(0,72; 49,05)
<p>BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CR=complete remission, CRc=vollständiges Ansprechen mit residueller Hautanomalie, die nicht auf eine aktive Krankheit hinweist; KI=Konfidenzintervall; max=Maximum; min=Minimum; NA=not available (Daten zu Patienten der Stufe 1-4 liegen zu den Datenschnitten aus dem Jahr 2018 nicht vor); NE=Nicht erreicht ^aDer Bereich kann sich ändern, da sich noch Patienten in der Studie befinden. Die Komplettremission schließt die Phase nach der Stammzelltransplantation mit ein. Dauer der CR = Zeit vom Datum der ersten CR (CR / CRc), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat bis zum Rezidiv nach CR (CR / CRc), anschließender Krebstherapie oder Tod. Patienten mit Progression wurden am ersten Tag des Verlusts des Ansprechens erfasst. Patienten, die ohne eine berichtete PD oder nachfolgende Therapie auf ein CRi zurückfielen, wurden zensiert. Die Patienten werden zum spätesten Datum zensiert: Datum der letzten Beurteilung oder Datum, von dem zuletzt bekannt ist, dass keine Krankheitsprogression stattfand, sofern keine Transplantation erfolgt. Quelle: Datenschnitte 31.01 und 03.10.2018: Studienbericht STML-401-0114, Tabelle 11-9 [26], 2.5 Clinical Overview Tabelle 4 [28] Datenschnitt 30.06.2019: t-q18-4-eff-tte-docr4, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]</p>					

Der in die Beurteilung der Komplettremission einfließende Parameter mSWAT zur Beurteilung von Hautläsionen wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren als relevant angesehen [33]. Demnach sieht Stemline Therapeutics die Beurteilung der Komplettremission einschließlich des mSWAT als valide an.

Die mediane Beobachtungsdauer zum ersten Datenschnitt lag bei 17,6 Monaten. Der Median für die Dauer der Komplettremission wurde bis dahin noch nicht erreicht (Bereich 1,31 bis 32,23 für die Stufen 1, 2 und 3) (Tabelle 4-46).

Die mediane Dauer der Komplettremission unter den 21 der 29 Patienten (72%) in der Erstlinientherapie, die eine Komplettremission (CR oder CRc) erzielten, wurde auch bis zum zweiten Datenschnitt am 03.10.2018 nicht erreicht. Die mediane Beobachtungsdauer lag bis dahin bei 24,9 Monaten. 13 der 21 Patienten mit Komplettremission (62%) waren immer noch in Remission.

Zum 3. Datenschnitt 30.06.2019 betrug die mediane Dauer der Komplettremission in Stufe 1-3 16,9 Monate (95%-KI: 4,7; NE). In Stufe 1-4 lag der Median bei 7,3 Monaten (95%-KI: 3,7; NE). Trotz der Unterschiede konnte ein beträchtlicher und vergleichbarer Teil der Patienten einer Stammzelltherapie unterzogen werden, 44,8% der Patienten in Stufe 1-3 und 32% der Patienten in Stufe 1-4 wurden transplantiert (Tabelle 4-48). Die Daten werden im nächsten Abschnitt im Rahmen des Endpunkts „Überbrückung zur Stammzelltherapie“ dargestellt.

4.3.2.3.3.4 Überbrückung zur Stammzelltransplantation – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Überbrückung zur Stammzelltransplantation – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0441	Es wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten, die nach Tagraxofusp-Behandlung eine Stammzelltransplantation erhielten, erhoben. Die Analyse basiert auf der Erstlinien-Population. Die Ergebnisse werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die nach einer Behandlung mit Tagraxofusp eine Stammzelltransplantation erhielten. Die Ergebnisse werden für wiederum drei Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019) sowie für die Stufen 1+2 und für die Stufe 3 (pivotale Kohorte), Stufe 1-3 sowie über alle Stufen 1-4 berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Die Erhebung des Endpunktes Stammzelltransplantation ist objektiv und es kann demnach eine valide Ableitung zum Zusatznutzen von Tagraxofusp getroffen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse Überbrückung zur Stammzelltransplantation (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

STML-401-0114	BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie			
	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
n (%)	6 (46,2)	7 (43,8)	13 (44,8)	21 (32)
95%-KI	19,2; 74,9	19,8; 70,1	26,4; 64,3	21,2; 45,1

BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; N=Anzahl der Patienten in der jeweiligen Stufe der Studie, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis
Stufe 1-3: Datenschnitt 31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019. Stufe 1-4: Datenschnitt 30.06.2019. Die Ergebnisse sind über die drei Datenschnitte identisch.
Quellen: Studienbericht STML401-0441, Tabelle 14.2.16.1A [26] und Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1; 2]

13 der 29 Erstlinientherapie-Patienten (44,8%) in Stufe 1-3 konnten aufgrund erreichter Komplettremission (CR/CRc) im Anschluss an eine Therapie mit Tagraxofusp erfolgreich in eine Stammzelltransplantation geführt werden (Tabelle 4-48). Unter Tagraxofusp-Therapie erlebten 8 der 13 Patienten eine Komplettremission (CR) vor der Stammzelltherapie, vier Patienten hatten ein komplettes Ansprechen mit minimalen Hautanomalien (CRc) und ein Patient ein partielles Ansprechen (PR) (Abbildung 4-8).

Drei Patienten erhielten eine autologe und 10 eine allogene Stammzelltransplantation (davon 1 haploidente Stammzelltransplantation gespendet vom eigenen Kind).

Die mediane Zeit von der ersten Tagraxofusp Dosis bis zur Stammzellentherapie betrug 135 Tage (Bereich: 76 bis 203 Tage). Die Zeitspanne zwischen der letzten Tagraxofusp Dosis und der Stammzellentherapie lag bei im Median bei 37 Tagen (Bereich: 22 bis 65 Tage).

Zum ersten Datenschnitt am 31.01.2018 waren 10 der 13 Patienten (77%) noch am Leben und zeigten ein anhaltendes Ansprechen. Alle Patienten zeigten ein Ansprechen von mehr als 6 Monaten, 6 Patienten von mehr als 12 Monaten und 3 Patienten von mehr als 2 Jahren (siehe Swimmer Plot, Abbildung 4-8).

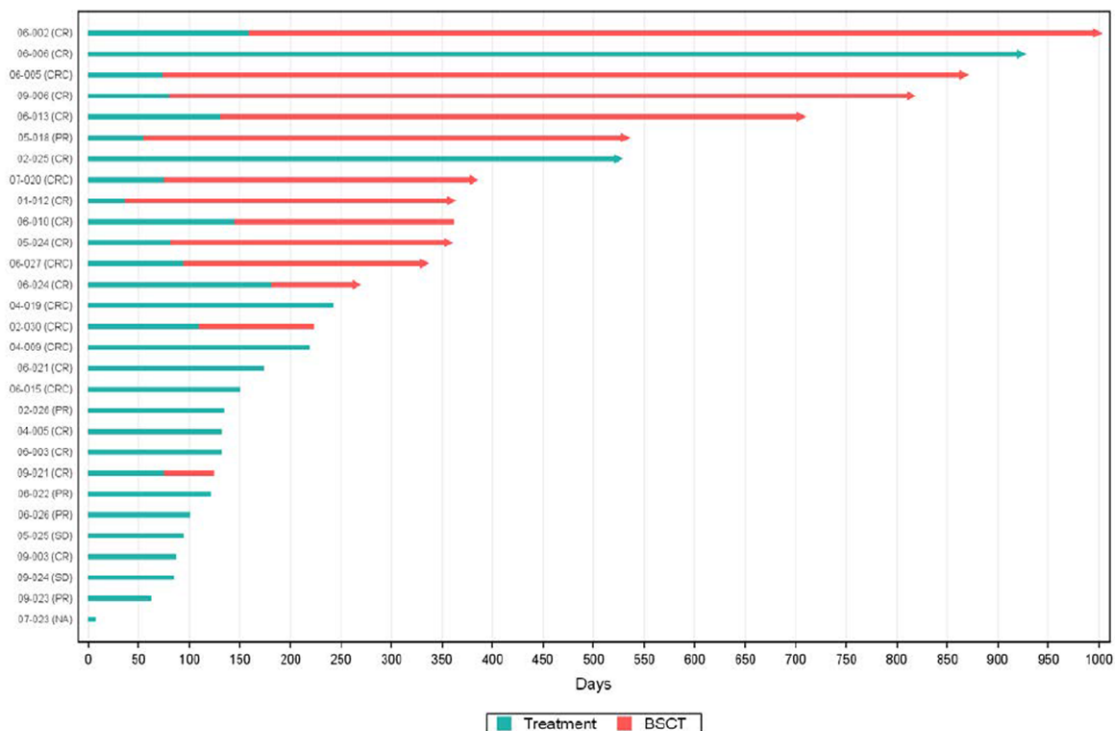


Abbildung 4-8: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 31.01.2018

BSCT=Bridge to stem cell transplant (Überbrückung bis zur Stammzelltherapie); CR=Complete Response (Komplettes Ansprechen); CRc=Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthautreanomalie); PR=Partial Response (Partielles Ansprechen)

Hinweis: Die Farbe des Balkens entspricht der Behandlung mit Tagraxofusp sowie der Zeit nach der Stammzelltransplantation, für diejenigen Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten. Die Länge des Balkens repräsentiert die Nachverfolgung bis zur letzten Beurteilung, dargestellt durch ein Pfeilende, oder Progression der Krankheit oder Tod, dargestellt durch ein Ende ohne Pfeil.

Quelle: Studienbericht STML401-0441, Abbildung 11-1 [26]

Zum Datenschnitt am 03.10.2018 waren 8 der 13 Patienten (61,5%) immer noch am Leben und zeigten ein anhaltendes Ansprechen (CR/CRc), alle 8 Patienten zeigten ein Ansprechen von mindestens 12 Monaten und 4 Patienten seit mindestens 24 Monaten (919 bis 1305 Tage) (siehe Swimmer Plot, Abbildung 4-9).

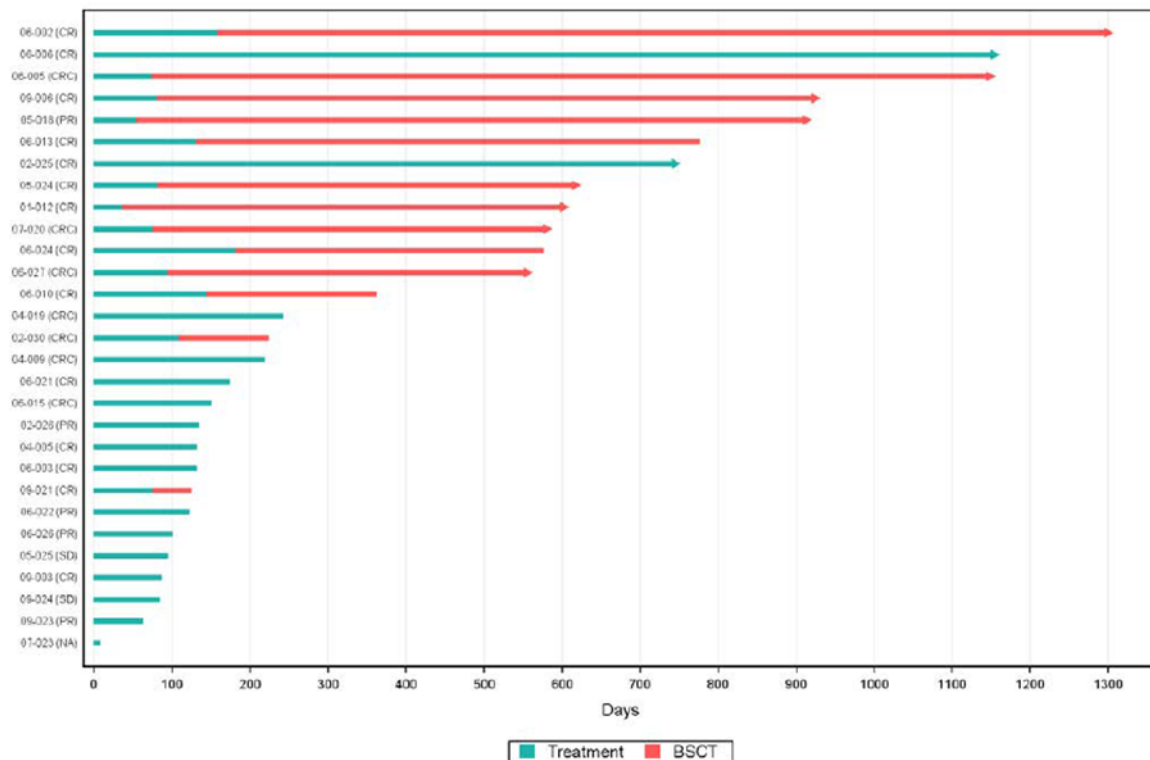


Abbildung 4-9: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 03.10.2018

Abkürzungen: BSCT=Bridge to stem cell transplant (Überbrückung bis zur Stammzelltherapie); CR=Complete Response (Komplettes Ansprechen); CRc=Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthautanomalie); PR=Partial Response (Partielles Ansprechen); SD=Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 03. Oktober 2018

Hinweis: Die Farbe des Balkens entspricht der Behandlung mit Tagraxofusp sowie der Zeit nach der Stammzelltransplantation, für diejenigen Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten. Die Länge des Balkens repräsentiert die Nachverfolgung bis zur letzten Beurteilung, dargestellt durch ein Pfeilende, oder Progression der Krankheit oder Tod, dargestellt durch ein Ende ohne Pfeil.

Quelle: Module 2.5 Clinical Overview, Abbildung 1 [28]

Zum Datenschnitt am 30.06.2019 waren 7 der 21 Patienten (33%) immer noch am Leben und zeigten fein anhaltendes Ansprechen, alle Patienten zeigten ein Ansprechen von mindestens 12 Monaten und 3 Patienten von mindestens 42 Monaten (siehe Swimmer Plot, Abbildung 4-10).

Stemline Therapeutics, Inc.
CHMP RA Responses

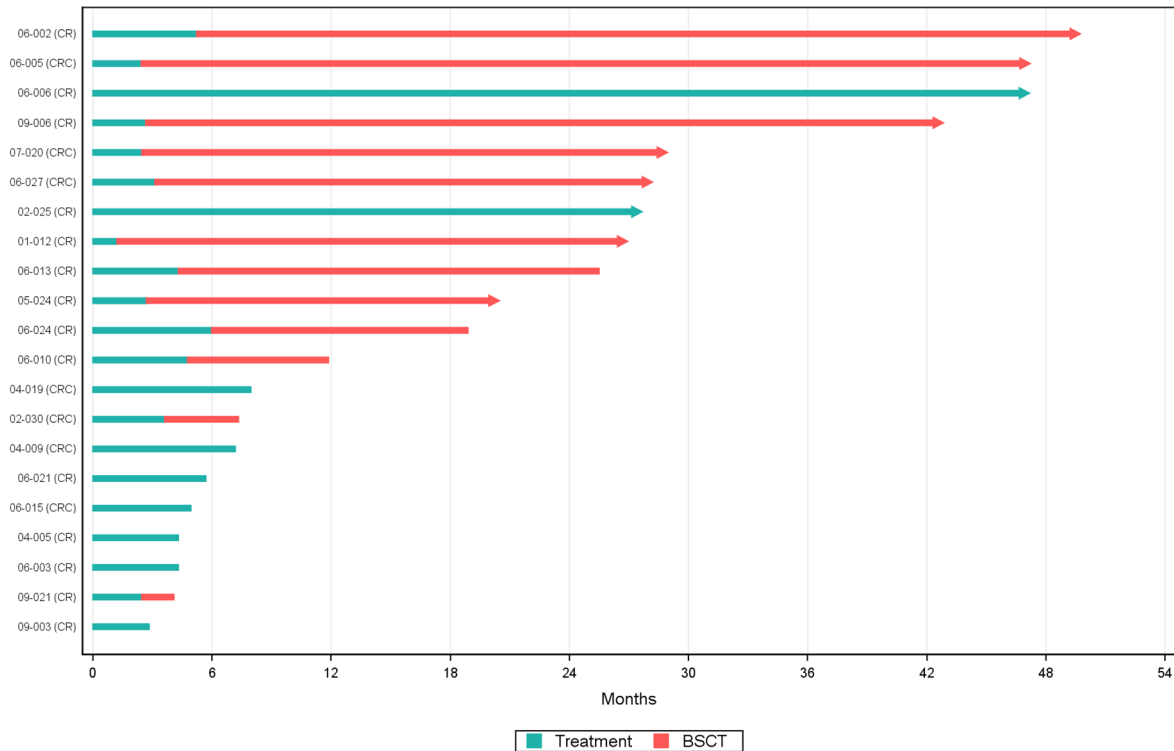
Confidential

Page 1 of 6

Oral Explanation Figure 6

Swimming Plot of Response: First-Line BPDCN at 12 ug/kg/day
(mITT Population)

Stages 1-3



Note: Color of bar represents duration of treatment and bridge to stem cell transplant, if applicable. Length of bar represents follow-up through last assessment represented by an arrow end, or progression or death represented by a squared end.

PROGRAM NAME: P:\Stemline Therapeutics\MAA\Day 60 CHMP ARs\Biosstats\Figures\F-oe-6

DATE: 10JUN2020 9:28

Abbildung 4-10: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 30.06.2019

Abkürzungen: BSCT=Bridge to stem cell transplant (Überbrückung bis zur Stammzelltherapie); CR=Complete Response (Komplettes Ansprechen); CRC=Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthautanomalie); PR=Partial Response (Partielles Ansprechen); SD=Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 03. Oktober 2018

Hinweis: Die Farbe des Balkens entspricht der Behandlung mit Tagraxofusp sowie der Zeit nach der Stammzelltransplantation, für diejenigen Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten. Die Länge des Balkens repräsentiert die Nachverfolgung bis zur letzten Beurteilung, dargestellt durch ein Pfeilende, oder Progression der Krankheit oder Tod, dargestellt durch ein Ende ohne Pfeil.

Quelle: f-oe-6 swimlane Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Zum Datenschnitt am 30.06.2019 waren 12 der 19 Patienten (63,2%) immer noch am Leben und zeigten ein anhaltendes Ansprechen, 10 von 12 Patienten zeigten ein Ansprechen von mindestens 12 Monaten und 7 Patienten von mindestens 24 Monaten (siehe Swimmer Plot, Abbildung 4-11).

Stemline Therapeutics, Inc.
CHMP RA Responses

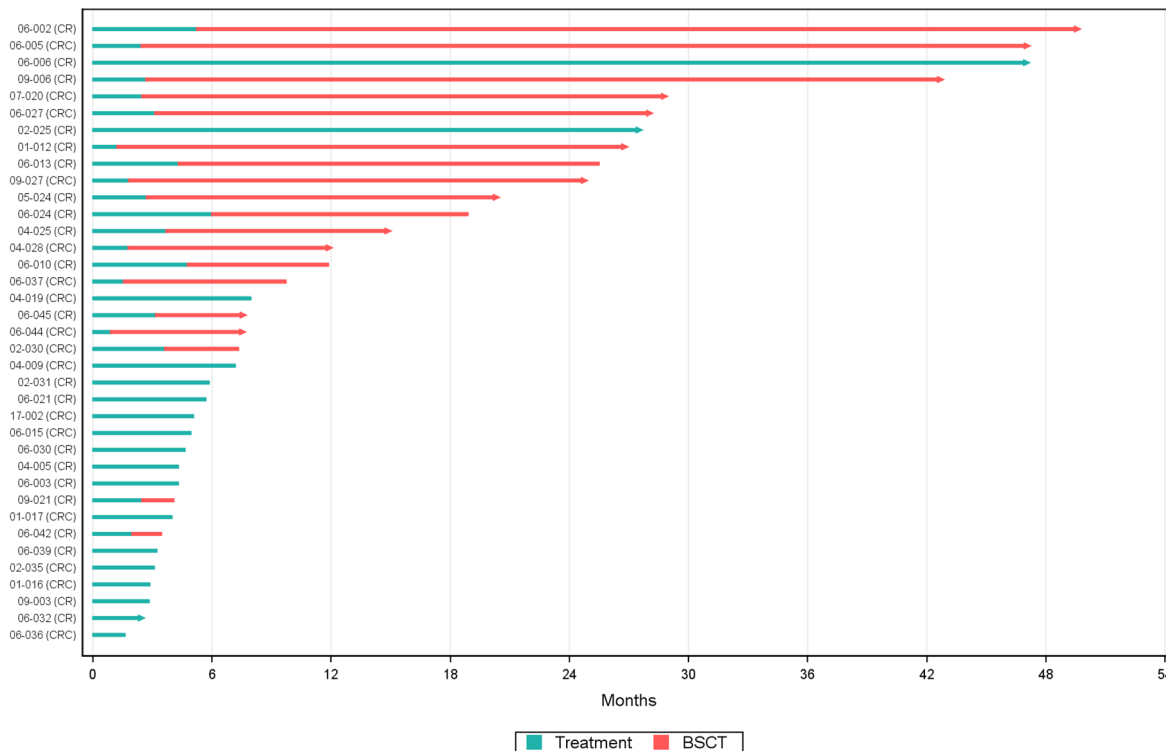
Confidential

Page 4 of 6

Oral Explanation Figure 6

Swimming Plot of Response: First-Line BPDCN at 12 ug/kg/day
(mITT Population)

Stages 1-4



Note: Color of bar represents duration of treatment and bridge to stem cell transplant, if applicable. Length of bar represents follow-up through last assessment represented by an arrow end, or progression or death represented by a squared end.

PROGRAM NAME: P:\Stemline Therapeutics\MAA\Day 60 CHMP ARs\Biosstats\Figures\F-oe-6

DATE: 10JUN2020 9:28

Abbildung 4-11: Swimmer Plot von BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie Stufe 1-4 (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp); Datenschnitt 30.06.2019

Abkürzungen: BSCT=Bridge to stem cell transplant (Überbrückung bis zur Stammzelltherapie); CR=Complete Response (Komplettes Ansprechen); CRC=Complete Response with Minimal Residual Skin Abnormality (Komplettes Ansprechen mit minimaler Resthautanomalie); PR=Partial Response (Partielles Ansprechen); SD=Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 03. Oktober 2018

Hinweis: Die Farbe des Balkens entspricht der Behandlung mit Tagraxofusp sowie der Zeit nach der Stammzelltransplantation, für diejenigen Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten. Die Länge des Balkens repräsentiert die Nachverfolgung bis zur letzten Beurteilung, dargestellt durch ein Pfeilende, oder Progression der Krankheit oder Tod, dargestellt durch ein Ende ohne Pfeil.

Quelle: f-oe-6 swimlane Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Trotz vergleichbarer vollständiger Ansprechraten in Stufe 3 und Stufe 1-4 (53,8% versus 56,9%) wurde jedoch ein Unterschied im Prozentsatz der Patienten beobachtet, die eine Stammzelltherapie erhielten (46,2% in Stufe 3 und 33,2% in Stufe 4). Diese Unterschiede über die verschiedenen Studienphasen stehen in keinem Zusammenhang mit der Wirkung von Tagraxofusp, zumal die protokolldefinierten Kriterien für die Erfüllung von CR+CRc in den verschiedenen Stufen der Studie identisch waren. Eine mögliche Erklärung ist, dass mehrere Confounder vorliegen, welche die Entscheidung beeinflussen, ob ein Patient einer Stammzelltherapie unterzogen wird oder nicht. Diese umfassen das Alter, den Gesundheitszustand, Komorbiditäten sowie die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders.

Diese Faktoren können zu der beobachteten Heterogenität geführt haben. Die Entscheidung, zu einer Stammzelltransplantation überzugehen, ist multifaktoriell und die Transplantationsraten sind zwar klinisch wichtig, jedoch sind sie kein direktes Maß für das Ausmaß der Wirkung von Tagraxofusp. Die CR liefert jedoch einen direkten Beweis für die Wirkung, da alle BPDCN-Patienten zunächst eine erfolgreiche Induktionstherapie benötigen, bevor eine zukünftige Transplantation in Betracht gezogen werden kann. Diese wird durch Tagraxofusp bei über 50% der Patienten erreicht.

4.3.2.3.3.5 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0114	<p>Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Datum der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Eintreten einer Progression und/oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, schloss das progressionsfreie Überleben die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation ein.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression aufwiesen und noch am Leben waren, wurden zum Tag der letzten Behandlung vor dem Stichtag der Analyse zensiert. Wenn Patienten eine andere Krebstherapie (mit Ausnahme der Stammzelltransplantation) begannen, wurden sie spätestens entweder zum Datum der letzten Tagraxofusp-Behandlung oder zum Datum der letzten Beurteilung vor Beginn der neuen Therapie zensiert.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, unter Bestimmung von Anzahl und Prozentsatz von Ereignissen und zensierten Beobachtungen, sowie des Medians und der 25. und 75. Perzentile der Ereignisse mit zugehörigen beidseitigen 95% Konfidenzintervallen. Die Analyse basiert auf der Erstlinien-Population.</p> <p>Die Ergebnisse werden für wiederum drei Datenschnitte dargestellt (31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019) sowie für die Stufen 1+2 und für die Stufe 3 (pivotale Kohorte), Stufe 1-3 sowie über alle Stufen 1-4 berichtet.</p>
Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben bei Patienten in der Erstlinientherapie sowie bei rezidivierender/refraktärer BPDCN (12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp)

STML-401-0114	BPDCN-Patienten in Erstlinientherapie				
		Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-2 (N=16)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=65)
Datenschnitt 31.01.2018					
PFS Ereignisse	n (%)	8 (61,5)	9 (56,3)	17 (58,6)	NA
<i>Progression</i>	n (%)	6 (46,2)	7 (43,8)	13 (44,8)	NA
<i>Todesfälle</i>	n (%)	2 (15,4)	2 (12,5)	4 (13,8)	NA
Zensiert	n (%)	5 (38,5)	7 (43,8)	12 (41,4)	NA
Dauer PFS (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	3,1 [0,2; 7,3]	4,4 [2,8; 7,2]	4,1 [2,8; 4,9]	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	7,3 [2,8; NE]	9,5 [4,3; NE]	7,3 [4,3; NE]	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [4,0; NE]	NE [7,2; NE]	NE [11,9; NE]	NA
	Range (min; max)	(0,23; 12,65)	(2,83; 32,92)	(0,23; 32,92)	NA
Datenschnitt 03.10.2018					
PFS Ereignisse	n (%)	9 (69,2)	10 (62,5)	19 (65,5)	NA
<i>Progression</i>	n (%)	6 (46,2)	8 (50,0)	14 (48,3)	NA
<i>Todesfälle</i>	n (%)	3 (23,1)	2 (12,5)	5 (17,2)	NA
Zensiert	n (%)	4 (30,8)	6 (37,5)	10 (34,5)	NA
Dauer PFS (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	3,1 [0,2; 7,3]	4,4 [2,8; 7,2]	4,1 [2,8; 4,9]	NA
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	7,3 [2,8; NE]	9,5 [4,3; NE]	7,3 [4,3; 25,5]	NA
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [4,0; NE]	NE [7,2; NE]	NE [11,9; NE]	NA
	Range (min; max)	(0,23; 20,47)	(2,83; 42,87)	(0,23; 42,87)	NA
Datenschnitt 30.06.2019					
PFS Ereignisse	n (%)	9 (69,2)	10 (62,5)	19 (65,5)	46 (70,8)
<i>Progression</i>	n (%)	6 (46,2)	8 (50,0)	14 (48,3)	37 (56,9)
<i>Todesfälle</i>	n (%)	3 (23,1)	2 (12,5)	5 (17,2)	9 (13,8)
Zensiert	n (%)	4 (30,8)	6 (37,5)	10 (34,5)	19 (29,2)
Dauer PFS (Monate)	25. Perzentile [95%-KI]	3,1 [0,2; 7,3]	4,4 [2,8; 7,2]	4,1 [2,8; 4,9]	2,3 [1,4; 3,1]
	50. Perzentile (Median) [95%-KI]	7,3 [2,8; NE]	9,5 [4,3; NE]	7,3 [4,3; NE]	4,4 [3,2; 7,2]
	75. Perzentile [95%-KI]	NE [4,0; NE]	NE [7,2; NE]	NE [11,9; NE]	25,5 [7,3; NE]
	Range (min; max)	(0,23; 28,94)	2,83; 49,74)	(0,23; 49,74)	(0,20; 49,74)
BPDCN=Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; KI=Konfidenzintervall; max=Maximum; min=Minimum; N=Anzahl der Patienten in der jeweiligen Stufe der Studie, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE=Nicht erreicht; PFS=Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben) Datenschnitte: 31.01.2018 und 03.10.2018 sowie 30.06.2019 Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.2.17.1 [26], Tabelle 14.2.41.1, Analysen für die Zulassungsbehörden [27] Datenschnitt 30.06.2019: t-eff-8a-tte-pfs4 und t-14-2-41-1-tte-pfs, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]					

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 31.01.2018 betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei allen Patienten in der Erstlinientherapie in den Stufen 1-3 (N=29) 7,3 Monate (95%-KI: 4,3; NE). Bis zu diesem Zeitpunkt waren 12 Patienten (41%) nicht progredient und wurden für die Analyse zensiert. Bei 17 der 29 Patienten (58,6%) traten PFS-Ereignisse auf, davon bei 13 Patienten eine Progression sowie 4 Todesfälle.

In der pivotalen Kohorte (N=13, Stufe 3) betrug das mediane progressionsfreie Überleben ebenfalls 7,3 Monate (95%-KI: 2,8; NE). In dieser Patientengruppe traten 8 PFS-Ereignisse auf (61,5% der Patienten), davon 6 Patienten mit Progression und 2 Todesfälle. 5 Patienten wurden für diese Analyse zensiert.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts am 03.10.2018 betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei allen Patienten in der Erstlinientherapie in den Stufen 1-3 (N=29) ebenfalls 7,3 Monate (95%-KI: 4,3; 25,5). Zwischen erstem und zweitem Datenschnitt wurde ein Patient progredient und ein Patient verstarb. Somit waren noch 10 Patienten (34,5%) nicht progredient und wurden für die Analyse zensiert. Bei 19 der 29 Patienten (65,5%) traten PFS-Ereignisse auf, davon bei 14 Patienten eine Progression sowie 5 Todesfälle.

In der pivotalen Kohorte (N=13, Stufe 3) betrug das mediane progressionsfreie Überleben auch 7,3 Monate (95%-KI: 2,8; NE). Es traten 9 PFS-Ereignisse auf (69,2% der Patienten), davon 6 Patienten mit Progression und 3 Todesfälle. 4 Patienten wurden für diese Analyse zensiert.

Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts am 30.06.2019 betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei allen Patienten in der Erstlinientherapie in den Stufen 1-3 (N=29) weiterhin 7,3 Monate (95%-KI: 4,3; NE). In der Kohorte der Patienten aus Stufe 1-4 betrug das mediane PFS 4,4 Monate (95%-KI: 3,2; 7,2).

In der pivotalen Kohorte (N=13, Stufe 3) betrug das mediane progressionsfreie Überleben auch 7,3 Monate (95%-KI: 2,8; NE).

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0114	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden definiert als UE, die mit der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion auftraten, oder jedes Ereignis, das zu Baseline auftrat, sich jedoch in der Intensität verschlechterte oder später vom Prüfarzt, bis 30 Tage nach der letzten Infusion, als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurde.</p> <p>Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Tagraxofusp erhalten haben.</p> <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgte bezüglich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) [34], Version 4.03. Alle UEs wurden mit dem MedDRA™ (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Codierungssystem Version 19.0 codiert und anhand Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term; PT) gelistet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz UE • UE gemäß Schweregrad • UE, die zum Therapieabbruch führten • Prädefinierte UE von besonderem Interesse <p>Unabhängig von der Anzahl der Ereignisse trug jeder Patient nur einmal zu den jeweiligen Kategorien bei.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden unter Verwendung von MedDRA, Version 19.0, standardized MedDRA queries (SMQs), High-level terms und PT bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeitsreaktionen, basierend auf SMQ Hypersensitivität • Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome; CLS), zusätzlich zu den Preferred Terms Hypoalbuminämie, verringertes Blotalbumin und Proteinurie • Sehschärfe, basierend auf den MedDRA Preferred Terms für Sehschärfe erniedrigt, Sehschärfe vorübergehend vermindert und Sehschärfetests anomal • Venöse Verschlusskrankheit nach Transplantation, basierend auf den MedDRA Preferred Terms Lungenvenenverschluss und Leberkrankheit mit Venenokklusion • Mögliche Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (drug-induced liver injury; DILI) basierend auf dem SMQ der Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber <p>Die Ergebnisse werden für die Stufen 1, 2, 3, 1-3 sowie Stufe 1-4 für den Datenschnitt 30.06.2019 dargestellt.</p>
	<p>UE: Unerwünschte Ereignisse; TEAE: therapiebedingte unerwünschte Ereignisse; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System order class [Systemorganklasse]; PT: preferred term [bevorzugter Begriff]; SMQ: standardized MedDRA query [standardisierte MedDRA Abfrage]; CLS: Capillary leak syndrome [Kapillarlecksyndrom]; DILI: drug-induced liver injury [Arzneimittel-induzierte Leberschädigung]</p> <p>Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26] und statistischer Analyseplan [35]</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse

STML-401-0114	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	66 (100)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	5 (7,6)
Häufigste unerwünschte Ereignisse (≥10%) nach MedDRA nach SOC und PT					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (66,7)	9 (69,2)	8 (61,5)	19 (65,5)	43 (65,2)
Anämie	1 (33,3)	3 (23,1)	3 (23,1)	7 (24,1)	15 (22,7)
Febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)	3 (10,3)	7 (10,6)
Leukozytose	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	7 (10,6)
Neutropenie	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	9 (13,6)
Thrombozytopenie	2 (66,7)	7 (53,8)	5 (38,5)	14 (48,3)	26 (39,4)
Herzerkrankungen	1 (33,3)	2 (15,4)	5 (38,5)	8 (27,6)	23 (34,8)
Tachykardie	1 (33,3)	1 (7,7)	3 (23,1)	5 (17,2)	12 (18,2)
Augenerkrankungen*	1 (33,3)	3 (23,1)	3 (23,1)	7 (24,1)	16 (24,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (66,7)	11 (84,6)	9 (69,2)	22 (75,9)	52 (78,8)
Obstipation	1 (33,3)	3 (23,1)	5 (38,5)	9 (31,0)	19 (28,8)
Diarrhoe	0 (0)	5 (38,5)	2 (15,4)	7 (24,1)	14 (21,2)
Dyspepsie	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	6 (9,1)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0 (0)	3 (23,1)	1 (7,7)	4 (13,8)	4 (6,1)
Übelkeit	2 (66,7)	8 (61,5)	5 (38,5)	15 (51,7)	28 (42,4)
Stomatitis	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Erbrechen	0 (0)	2 (15,4)	3 (23,1)	5 (17,2)	9 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (66,7)	13 (100)	12 (92,3)	27 (93,1)	57 (86,4)
Schmerzen an der Katheterstelle	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)	3 (10,3)	4 (6,1)
Brustkorbschmerz	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	2 (6,9)	4 (6,1)
Schüttelfrost	1 (33,3)	4 (30,8)	2 (15,4)	7 (24,1)	14 (21,2)

STML-401-0114	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ermüdung	0 (0)	5 (38,5)	7 (53,8)	12 (41,4)	28 (42,4)
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (4,5)
Ödem peripher	0 (0)	6 (46,2)	4 (30,8)	10 (34,5)	20 (30,3)
Periphere Schwellung	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	4 (6,1)
Fieber	2 (66,7)	5 (38,5)	3 (23,1)	10 (34,5)	27 (40,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Hyperbilirubinämie	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (33,3)	7 (53,8)	3 (23,1)	11 (37,9)	21 (31,8)
Zellulitis	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*	0 (0)	4 (30,8)	2 (15,4)	6 (20,7)	13 (19,7)
Untersuchungen	3 (100)	13 (100)	12 (92,3)	28 (96,6)	57 (86,4)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (66,7)	8 (61,5)	10 (76,9)	20 (69,0)	44 (66,7)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (66,7)	7 (53,8)	9 (69,2)	18 (62,1)	40 (60,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	6 (9,1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	0 (0)	3 (23,1)	1 (7,7)	4 (13,8)	5 (7,6)
Leberfunktionstest erhöht	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	3 (4,5)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Gewicht erhöht	1 (33,3)	6 (46,2)	6 (46,2)	13 (44,8)	25 (37,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (66,7)	10 (76,9)	11 (84,6)	23 (79,3)	54 (81,8)
Appetit vermindert	0 (0)	3 (23,1)	4 (30,8)	7 (24,1)	11 (16,7)
Überwässerung	1 (33,3)	3 (23,1)	0 (0)	4 (13,8)	6 (9,1)
Flüssigkeitsretention	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,0)
Hyperglykämie	2 (66,7)	3 (23,1)	5 (38,5)	10 (34,5)	20 (30,3)
Hyperkaliämie	0 (0)	2 (15,4)	3 (23,1)	5 (17,2)	9 (13,6)
Hyperphosphatämie	0 (0)	1 (7,7)	4 (30,8)	5 (17,2)	11 (16,7)
Hyperurikämie	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	4 (6,1)
Hypoalbuminämie	1 (33,3)	3 (23,1)	7 (53,8)	11 (37,9)	28 (42,4)
Hypokalzämie	0 (0)	1 (7,7)	3 (23,1)	4 (13,8)	8 (12,1)
Hypokaliämie	0 (0)	5 (38,5)	1 (7,7)	6 (20,7)	12 (18,2)
Hypomagnesiämie	1 (33,3)	2 (15,4)	1 (7,7)	4 (13,8)	7 (10,6)
Hyponatriämie	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	11 (16,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (33,3)	7 (53,8)	8 (61,5)	16 (55,2)	31 (47,0)
Rückenschmerzen	0 (0)	3 (23,1)	4 (30,8)	7 (24,1)	12 (18,2)
Knochenschmerzen	0 (0)	1 (7,7)	3 (23,1)	4 (13,8)	5 (7,6)
Gelenkschwellung	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	2 (6,9)	2 (3,0)
Nackenschmerzen	1 (33,3)	2 (15,4)	1 (7,7)	4 (13,8)	5 (7,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	7 (10,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (33,3)	3 (23,1)	0 (0)	4 (13,8)	5 (7,6)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	8 (61,5)	7 (53,8)	16 (55,2)	39 (59,1)
Schwindelgefühl	0 (0)	2 (15,4)	3 (23,1)	5 (17,2)	11 (16,7)
Kopfschmerzen	1 (33,3)	5 (38,5)	5 (38,5)	11 (37,9)	20 (30,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (33,3)	6 (46,2)	5 (38,5)	12 (41,4)	26 (39,4)
Angst	1 (33,3)	3 (23,1)	2 (15,4)	6 (20,7)	11 (16,7)
Verwirrtheitszustand	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	6 (9,1)
Depression	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	3 (23,1)	2 (15,4)	5 (17,2)	8 (12,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege*	0 (0)	1 (7,7)	4 (30,8)	5 (17,2)	14 (21,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	6 (46,2)	6 (46,2)	12 (41,4)	33 (50,0)
Epistaxis	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	2 (6,9)	4 (6,1)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (20,7)	7 (10,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	8 (61,5)	6 (46,2)	14 (48,3)	29 (43,9)
Alopezie	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,0)
Erythem	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (4,5)
Ausschlag	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	6 (9,1)
Ausschlag makulo-papulös	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	5 (7,6)
Gefäßerkrankungen	2 (66,7)	6 (46,2)	7 (53,8)	15 (51,7)	31 (47,0)
Kapillarlecksyndrom	1 (33,3)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (13,8)	11 (16,7)
Hypertonie	1 (33,3)	1 (7,7)	4 (30,8)	6 (20,7)	10 (15,2)
Hypotonie	0 (0)	3 (23,1)	4 (30,8)	7 (24,1)	14 (21,2)

* Kein PT erfüllt die Grenze von 10%.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Anzahl der Patienten in jeder Stufe, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SOC=System Organ Class (Systemorganklasse); UE=Unerwünschte Ereignisse
Ergebnisse Datenschnitt vom 30.06.2019

Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt.

Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.3.1.1A, 14.3.1.2A, 14.3.1.2A.1, 14.3.1.8A, 14.3.1.8A.1 [26], Tabelle 14.3.1.2A, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Alle 29 Patienten der Stufe 1-3 und 66 Patienten der Stufe 1-4 (100%) mit BPDCN in Erstlinienbehandlung hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-52).

Nur bei einem Patienten (3%) der Stufe 3 mit Hypoalbuminämie führte das unerwünschte Ereignis zum Studienabbruch. In Stufe 1-4 traten bei fünf Patienten Therapieabbrüche aufgrund eines UE auf (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten (Stufe 1-4)

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1-4 N=66
Herzerkrankungen	1 (1,5)
Myokardinfarkt	1 (1,5)
Untersuchungen	2 (3,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,5)
Transaminasen erhöht	1 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,0)
Azidose	1 (1,5)
Hypoalbuminämie	1 (1,5)
Gefäßerkrankungen	2 (3,0)
Kapillarlecksyndrom	2 (3,0)
Quelle: t-14-3-1-8a-ae-disc, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]	

Da die Gruppe der Stufe 1-4 Patienten mit 66 Patienten die größte Gruppe der Erstlinien-Patienten darstellt, wird im Folgenden nur noch auf die Ereignisraten innerhalb dieses Patientenkollektiv eingegangen. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten UE der Systemorganklasse Untersuchungen (28 Patienten (86,4%)) (Tabelle 4-52). Zu den häufigsten UE zählten hierbei erhöhte Leber-Transaminase-Werte (ALT erhöht bei 66,7%; AST erhöht bei 60,6%). Die Rate der hämatologischen Toxizität scheint gemäß EMA ein geringeres Problem im Vergleich zu Chemotherapien darzustellen [8]. Des Weiteren traten Ereignisse im Zusammenhang mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (81,8% der Patienten) mit einer Hyperglykämie bei 30,3% der Patienten oder Hypoalbuminämie bei 42,4% der Patienten auf. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (52 Patienten (78,8%)) traten unerwünschte Ereignisse als dritthäufigste Ursache bei den Patienten auf. Hierrunter fielen die PT Obstipation (28,8%), Übelkeit (42,4%) sowie Diarrhoe (21,2%).

Tabelle 4-54: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (Grad 1)

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	66 (100)
UE ≥ Grad 1	0 (0)	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (13,8)	4 (6,1)
UE max. Grad 1 (≥10%) nach MedDRA nach SOC und PT					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (15,4)*	3 (23,1)	5 (17,2)	10 (15,2)
Anämie	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)	3 (10,3)	4 (6,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (7,7)	3 (23,1)	4 (13,8)	7 (10,6)
Herzerkrankungen	1 (33,3)	0 (0)	4 (30,8)	5 (17,2)	13 (19,7)
Tachykardie	1 (33,3)	0 (0)	3 (23,1)	4 (13,8)	11 (16,7)
Augenerkrankungen	1 (33,3)	3 (23,1)	3 (23,1)*	7 (24,1)	14 (21,2)*
Sehen verschwommen	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	6 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (33,3)	9 (69,2)	7 (53,8)	17 (58,6)	36 (54,5)
Obstipation	1 (33,3)	3 (23,1)	4 (30,8)	8 (27,6)	16 (24,2)
Diarrhoe	NA	5 (38,5)	1 (7,7)	6 (20,7)	12 (18,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	3 (4,5)
Stomatitis	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Übelkeit	1 (33,3)	8 (61,5)	4 (30,8)	13 (44,8)	23 (34,8)
Erbrechen	NA	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (13,8)	7 (10,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (33,3)	7 (53,8)	9 (69,2)	17 (58,6)	38 (57,6)
Schmerzen an der Katheterstelle	NA	NA	3 (23,1)	3 (10,3)	3 (4,5)
Schüttelfrost	0 (0)	4 (30,8)	2 (15,4)	6 (20,7)	12 (18,2)
Fatigue	NA	3 (23,1)	5 (38,5)	8 (27,6)	21 (31,8)
Grippeähnliche Symptome	NA	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (4,5)
Ödem peripher	NA	5 (38,5)	4 (30,8)	9 (31,0)	19 (28,8)
Periphere Schwellung	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	3 (4,5)
Fieber	2 (66,7)	3 (23,1)	2 (15,4)	7 (24,1)	19 (28,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (33,3)	4 (30,8)*	2 (15,4)*	7 (24,1)*	13 (19,7)*
Orale Candidose	1 (33,3)	1 (7,7)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	NA	4 (30,8)*	1 (7,7)*	5 (17,2)*	11 (16,7)*
Untersuchungen	0 (0)	4 (30,8)	5 (38,5)	9 (31,0)	19 (28,8)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	0 (0)	6 (46,2)	6 (20,7)	14 (21,2)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (20,7)	15 (22,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (33,3)	1 (7,7)	NA	1 (3,4)	4 (6,1)
Kreatinin im Blut erhöht	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	3 (4,5)
Laktat im Blut erhöht	NA	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Gewicht erniedrigt	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	3 (4,5)
Gewicht erhöht	1 (33,3)	6 (46,2)	4 (30,8)	11 (37,9)	23 (34,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	3 (23,1)	2 (15,4)	5 (17,2)	14 (21,2)
Appetit vermindert	NA	3 (23,1)	4 (30,8)	7 (24,1)	10 (15,2)
Überwässerung	0 (0)	3 (23,1)	NA	3 (10,3)	4 (6,1)
Hyperglykämie	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	6 (9,1)
Hyperkaliämie	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	4 (6,1)
Hyperphosphatämie	NA	0 (0)	3 (23,1)	3 (10,3)	6 (9,1)
Hypoalbuminämie	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)	3 (10,3)	13 (19,7)
Hypokalzämie	NA	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (6,9)	5 (7,6)
Hypomagnesiämie	1 (33,3)	2 (15,4)	1 (7,7)	4 (13,8)	7 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (33,3)	4 (30,8)	6 (46,2)	11 (37,9)	19 (28,8)*
Rückenschmerzen	NA	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	6 (9,1)
Knochenschmerzen	NA	1 (7,7)	3 (23,1)	4 (13,8)	5 (7,6)
Nackenschmerzen	1 (33,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	3 (10,3)	3 (4,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (15,4)*	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	6 (46,2)	5 (38,5)	12 (41,4)	27 (40,9)
Schwindelgefühl	NA	2 (15,4)	3 (23,1)	5 (17,2)	10 (15,2)
Kopfschmerzen	1 (33,3)	5 (38,5)	5 (38,5)	11 (37,9)	17 (25,8)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (33,3)	5 (38,5)	3 (23,1)*	9 (31,0)	16 (24,2)
Angst	1 (33,3)	3 (23,1)	1 (7,7)	5 (17,2)	7 (10,6)
Depression	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Schlaflosigkeit	NA	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	5 (7,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	NA	1 (7,7)*	3 (23,1)*	4 (13,8)*	10 (15,2)*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NA	3 (23,1)	5 (38,5)	8 (27,6)	21 (31,8)*
Epitaxis	NA	NA	2 (15,4)	2 (6,9)	3 (4,5)
Schmerzen im Oropharynx	NA	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (20,7)	6 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	NA	4 (30,8)	5 (38,5)	9 (31,0)	22 (33,3)
Erythem	NA	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (4,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ausschlag makulo- papulös	NA	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	5 (7,6)
Seborrhoische Dermatitis	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Gefäßerkrankungen	1 (33,3)	5 (38,5)	0 (0)	6 (20,7)	9 (13,6)
Hypertonie	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	3 (4,5)
Hypotonie	NA	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	5 (7,6)
* Kein PT erfüllt die Grenze von 10%					
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Anzahl der Patienten in jeder Stufe, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA=not available; PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SOC=System Organ Class (Systemorganklasse); UE=Unerwünschte Ereignisse					
Ergebnisse Datenschnitt vom 30.06.2019					
Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird dieser Patient nur einmal für dieses Systemorgan gezählt.					
Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.3.1.1A und 14.3.1.6A [26], t-14-3-1-16-1, t-14-3-1-16-2, t-14-3-1-16-3, t-14-3-1-16-4, t-14-3-1-16-5, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]					

Tabelle 4-55: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (Grad 2)

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	66 (100)
UE ≥ Grad 2	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	8 (12,1)
UE max. Grad 2 (≥10%) nach MedDRA nach SOC und PT					
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (15,4)*	0 (0)	2 (6,9)*	4 (6,1)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (33,3)	2 (15,4)*	2 (15,4)*	5 (17,2)*	14 (21,2)*
Übelkeit	1 (33,3)	0 (0)	1 (7,7)	2 (6,9)	5 (7,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (33,3)	5 (38,5)	3 (23,1)*	9 (31,0)	17 (25,8)
Fatigue	NA	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (13,8)	5 (7,6)
Schüttelfrost	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	2 (3,0)
Fieber	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	8 (12,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Hyperbilirubinämie	NA	2 (15,4)	NA	2 (6,9)	2 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)*	4 (6,1)*
Harnwegsinfektion	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (7,7)	4 (30,8)	5 (17,2)	12 (18,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	9 (13,6)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	6 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (33,3)	2 (15,4)	3 (23,1)	6 (20,7)	14 (21,2)
Überwässerung	1 (33,3)	0 (0)	NA	1 (3,4)	2 (3,0)
Hyperglykämie	2 (66,7)	1 (7,7)	2 (15,4)	5 (17,2)	8 (12,1)
Hyperurämie	0 (0)	1 (7,7)	NA	1 (3,4)	1 (1,5)
Hypoalbuminämie	0 (0)	3 (23,1)	5 (38,5)	8 (27,6)	14 (21,2)
Hypokalämie	NA	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	2 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (7,7)*	1 (7,7)*	2 (6,9)*	8 (12,1)*
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	3 (23,1)*	2 (15,4)*	5 (17,2)*	9 (13,6)*
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (7,7)*	2 (15,4)*	3 (10,3)*	9 (13,6)*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NA	2 (15,4)	1 (7,7)*	3 (10,3)*	7 (10,6)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	NA	3 (23,1)*	1 (7,7)*	4 (13,8)*	6 (9,1)*
Gefäßerkrankungen	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)*	3 (10,3)	11 (16,7)*
Kapillarlecksyndrom	1 (33,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	3 (10,3)	6 (9,1)
* Kein PT erfüllt die Grenze von 10%					
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Anzahl der Patienten in jeder Stufe, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA=not available; PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SOC=System Organ Class (Systemorganklasse); UE=Unerwünschte Ereignisse Ergebnisse Datenschnitt vom 30.06.2019 Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird dieser Patient nur einmal für dieses Systemorgan gezählt. Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.3.1.1A und 14.3.1.6A [26], t-14-3-1-16-1, t-14-3-1-16-2 t-14-3-1-16-3, t-14-3-1-16-4, t-14-3-1-16-5, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]					

Tabelle 4-56: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad (\geq Grad 3)

STML-401-0114 SOC/PT	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	3 (100)	13 (100)	13 (100)	29 (100)	66 (100)
UE \geq Grad 3	3 (100)	10 (76,9)	9 (69,2)	22 (75,9)	54 (81,8)
UE \geq Grad 3 (\geq5%) nach MedDRA nach SOC und PT					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (66,7)	6 (46,2)	4 (30,8)	12 (41,4)	29 (43,9)
Anämie	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	6 (9,1)
Febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)	3 (10,3)	6 (9,1)
Neutropenie	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (6,9)	7 (10,6)
Thrombozytopenie	2 (66,7)	6 (46,2)	2 (15,4)	10 (34,5)	17 (25,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	6 (9,1)
Sinustachykardie	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Kammerflimmern	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	4 (6,1)
Pneumonie	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	2 (3,0)
Untersuchungen	3 (100)	8 (61,5)	3 (23,1)	14 (48,3)	26 (39,4)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (66,7)	6 (46,2)	3 (23,1)	11 (37,9)	21 (31,8)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (66,7)	4 (30,8)	3 (23,1)	9 (31,0)	19 (28,8)
Leberfunktionstest erhöht	1 (33,3)	2 (15,4)	0 (0)	3 (10,3)	3 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (33,3)	5 (38,5)	6 (46,2)	12 (41,4)	26 (39,4)
Hyperglykämie	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	6 (9,1)
Hyperkaliämie	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	3 (4,5)
Hyperurikämie	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Hypokalzämie	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)
Hyponatriämie	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	5 (7,6)
Hypophosphatämie	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	3 (4,5)
Laktatazidose	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	2 (6,9)	6 (9,1)
Diabetes mellitus Typ 2	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (10,3)	4 (6,1)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	2 (3,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (7,7)	5 (38,5)	6 (20,7)	11 (16,7)
Kapillarlecksyndrom	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	5 (7,6)
Hypertonie	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)	3 (10,3)	4 (6,1)
Hypotonie	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	3 (10,3)	4 (6,1)
* Kein PT erfüllt die Grenze von 10%.					
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Anzahl der Patienten in jeder Stufe, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA=not available; PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SOC=System Organ Class (Systemorganklasse); UE=Unerwünschte Ereignisse					
Ergebnisse Datenschnitt vom 30.06.2019					

Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird dieser Patient nur einmal für dieses Systemorgan gezählt.

Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.3.1.1A und 14.3.1.6A [26], t-14-3-1-16-1 t-14-3-1-16-2, t-14-3-1-16-3, t-14-3-1-16-4, t-14-3-1-16-5, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

81,8 % der Patienten in Stufe 1-4 zeigten ein UE von Grad 3 oder höher (Tabelle 4-54). Dabei lagen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 43,9% der Patienten Ereignisse vor, die durch Thrombozytopenie (25,8%) bedingt waren. Bei jeweils 39,4% der Patienten traten Ereignisse des Schweregrad ≥ 3 in der SOC Untersuchungen auf. Erhöhte Laborparameter wie ALT- und AST-Werte waren hier ursächlich (31,8% bzw. 28,8% der Patienten). Des Weiteren traten bei 39,4% der Patienten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Hyperglykämien traten hier am häufigsten bei 9,1% der Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-57: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

STML-401-0114	≥ 1 AESI	Jegliche Schwere	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	≥ Grad 3
SMQ/PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Stufe 1 (N=3)	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Stufe 2 (N=13)	13 (100)	10 (76,9)	13 (100)	8 (61,5)	0 (0)	0 (0)	8 (61,5)
Stufe 3 (N=13)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	5 (38,5)	0 (0)	1 (7,7)	5 (38,5)
Stufe 1-3 (N=29)	29 (100)	29 (100)	28 (96,6)	16 (55,2)	0 (0)	1 (3,4)	16 (55,2)
Stufe 1-4 (N=66)	64 (97,0)	64 (97,0)	63 (95,5)	31 (47,0)	4 (6,1)	2 (3,0)	32 (48,5)
Venenverschlusskrankheit nach Transplantation							
Stufe 1 (N=3)	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stufe 2 (N=13)	1 (7,7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stufe 3 (N=13)	1 (7,7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stufe 1-3 (N=29)	2 (6,9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stufe 1-4 (N=66)	2 (3,0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Überempfindlichkeit							
Stufe 2 (N=13)	8 (61,5)	8 (61,5)	8 (61,5)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
Angioödem	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
Zytokinefreisetzungssyndrom	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flush	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokalisiertes Ödem	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulöser Ausschlag	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergische Rhinitis	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwellendes Gesicht	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zugenödem	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114	≥ 1 AESI	Jegliche Schwere	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	≥ Grad 3
SMQ/PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Stufe 3 (N=13)	6 (46,2)	6 (46,2)	6 (46,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zytokinefreisetzungssyndrom	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag generalisiert	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-3 (N=29)	14 (48,3)	14 (48,3)	14 (48,3)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)
Angioödem	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)
Zytokinefreisetzungssyndrom	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	3 (10,3)	3 (10,3)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flush	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokalisiertes Ödem	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag generalisiert	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulöser Ausschlag	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	3 (10,3)	3 (10,3)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergische Rhinitis	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwellendes Gesicht	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zugenödem	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-4 (N=66)	28 (42,4)	28 (42,4)	27 (40,9)	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,0)
Angioödem	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Konjunktivitis allergisch	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zytokinefreisetzungssyndrom	4 (6,1)	4 (6,1)	3 (4,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Dermatitis	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikamentenausschlag	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	3 (4,5)	3 (4,5)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flush	3 (4,5)	3 (4,5)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114	≥ 1 AESI	Jegliche Schwere	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	≥ Grad 3
SMQ/PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lokalisiertes Ödem	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	6 (9,1)	6 (9,1)	6 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus generalisiert	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	6 (9,1)	6 (9,1)	6 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag generalisiert	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulöser Ausschlag	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	5 (7,6)	5 (7,6)	5 (7,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergische Rhinitis	2 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exfoliation der Haut	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	3 (4,5)	3 (4,5)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwellendes Gesicht	2 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zugenödem	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kapillarlecksyndrom							
Stufe 1 (N=3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 2 (N=13)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 3 (N=13)	2 (15,4)	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)
Stufe 1-3 (N=29)	4 (13,8)	4 (13,8)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1 (3,4)
Stufe 1-4 (N=66)	11 (16,7)	11 (16,7)	6 (9,1)	3 (4,5)	1 (1,5)	2 (3,0)	5 (7,6)
Hypoalbuminämie							
Stufe 1 (N=3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 2 (N=13)	3 (23,1)	3 (23,1)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 3 (N=16)	7 (53,8)	7 (53,8)	7 (53,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-3 (N=29)	11 (37,9)	11 (37,9)	11 (37,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-4 (N=66)	28 (42,4)	28 (42,4)	28 (42,4)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Proteinurie							
Stufe 1 (N=3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 2 (N=13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 3 (N=13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-3 (N=29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-4 (N=66)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114	≥ 1 AESI	Jegliche Schwere	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	≥ Grad 3
SMQ/PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ereignisse hinsichtlich Sehschärfe							
Stufe 1 (N=3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 2 (N=13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 3 (N=13)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-3 (N=29)	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-4 (N=66)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber							
Stufe 1 (N=3)	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminämie	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
Stufe 2 (N=13)	9 (69,2)	9 (69,2)	6 (46,2)	8 (61,5)	0 (0)	0 (0)	8 (61,5)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (61,5)	8 (61,5)	6 (46,2)	6 (46,2)	0 (0)	0 (0)	6 (46,2)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (53,8)	7 (53,8)	6 (46,2)	4 (30,8)	0 (0)	0 (0)	4 (30,8)
Hyperbilirubinämie	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminämie	3 (23,1)	3 (23,1)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
International normalised ratio erhöht	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	2 (15,4)	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)
Stufe 3 (N=13)	11 (84,6)	11 (84,6)	10 (76,9)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (76,9)	10 (76,9)	9 (69,2)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (69,2)	9 (69,2)	8 (61,5)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)
Hypoalbuminämie	7 (53,8)	7 (53,8)	7 (53,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
International normalised ratio erhöht	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stufe 1-3 (N=29)	23 (79,3)	23 (79,3)	18 (62,1)	14 (48,3)	0 (0)	0 (0)	14 (48,3)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (69,0)	20 (69,0)	17 (58,6)	11 (37,9)	0 (0)	0 (0)	11 (37,9)
Aspartataminotransferase erhöht	18 (62,1)	18 (62,1)	16 (55,2)	9 (31,0)	0 (0)	0 (0)	9 (31,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

STML-401-0114	≥ 1 AESI	Jegliche Schwere	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	≥ Grad 3
SMQ/PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (3,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminämie	11 (37,9)	11 (37,9)	11 (37,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
International normalised ratio erhöht	2 (6,9)	2 (6,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	3 (10,3)	3 (10,3)	1 (3,4)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)
Stufe 1-4 (N=66)	52 (78,8)	52 (78,8)	47 (71,2)	27 (40,9)	2 (3,0)	0 (0)	28 (42,4)
Alaninaminotransferase erhöht	44 (66,7)	44 (66,7)	39 (59,1)	21 (31,8)	0 (0)	0 (0)	21 (31,8)
Aspartataminotransferase erhöht	40 (60,6)	40 (60,6)	35 (53,0)	19 (28,8)	1 (1,5)	0 (0)	19 (28,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	4 (6,1)	4 (6,1)	4 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	3 (4,5)	3 (4,5)	3 (4,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Hypoalbuminämie	28 (42,4)	28 (42,4)	28 (42,4)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
International normalised ratio erhöht	4 (6,1)	4 (6,1)	4 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	3 (4,5)	3 (4,5)	1 (1,5)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	3 (4,5)

AESI=Adverse Events of Special Interest; N=Anzahl der Patienten in jeder Stufe, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff);

SMQ= Standardised MedDRA Queries

Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt.

Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gehören: Überempfindlichkeitsereignisse basierend auf SMQ-Überempfindlichkeit (breite Suche), Kapillarlecksyndrom, Hypoalbuminämie, Proteinurie, Ereignisse im Zusammenhang mit der Sehschärfe und arzneimittelbedingte Leberereignisse basierend auf SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (breite Suche). Venenverschlusskrankheit nach der Transplantation wird ebenfalls als ein unerwünschtes Ereignis ist ein Ereignis von besonderem Interesse.

Patienten werden für jedes einzelne Auftreten eines PTs in den Spalten Grad 3/4/5 gezählt (d. h. ein Patient, mit einem PT Grad 3 und Grad 4 wird in beiden Spalten gezählt). In der Spalte Grad ≥ 3 werden Patienten für jeden einzelnen PT einmal gezählt, daher können die Angaben bei Grad 3/4/5 größer sein als die Angaben bei Grad ≥ 3.

Datenschnitt: 30.06.2019

Quelle: Studienbericht STML-401-0114 Tabelle 14.3.1.14.2A [26], Stufe 1: t-14-3-1-14-2a-2-aesi, Stufe 2: t-14-3-1-14-2a-3-aesi, Stufe 3: t-14-3-1-14-2a-4-aesi, Stufe 1-4: t-14-3-1-14-2a-aesi, Analysen für die Zulassungsbehörden [27]

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden anhand des statistischen Analyseplans prädefiniert, hierzu zählten: das Kapillarlecksyndrom, Hypersensitivität, reduzierte Sehschärfe, venöse Verschlusskrankheit nach Transplantation sowie die arzneimittel-bedingte Lebererkrankung. Das Vorkommen dieser Ereignisse unter Tagraxofusp-Behandlung ist in Tabelle 4-57 dargestellt.

Am häufigsten traten durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber bei 78,8% der Patienten auf. Erhöhte ALT- und AST-Werte lagen bei 66,7% und 60,6% der Patienten vor. 21 bzw. 19 von 66 Patienten hatten einen Schweregrad ≥ 3 .

Das Kapillarlecksyndrom zeigte sich bei 16,7% der Patienten und ist hauptsächlich charakterisiert durch Hypoalbuminämie, Ödeme und Gewichtszunahme. 6 der 11 Patienten hatten einen leichten Schweregrad von 1-2, 5 Patienten einen Grad ≥ 3 . Bei keinem der Patienten trat es später als in Zyklus 2 auf. Nach Auftreten konnte es im Mittel innerhalb von 4 Tagen, maximal innerhalb von 19 Tagen, behandelt werden. Es trat auch bei fortgeführter Tagraxofusp-Behandlung keine Wiedererkrankung mehr in nachfolgenden Zyklen auf [7]. Hypoalbuminämien zeigten 42,4% der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse repräsentativ für Überempfindlichkeitsreaktionen traten 28 der 66 Erstlinientherapie-Patienten der Stufe 1-4 mit Tagraxofusp-Dosis 12 mcg/kg/Tag (42,4%) auf. Sie waren meist vom Grad 1 oder 2 (40,9%), nicht schwerwiegend und führten in keinem Fall zum Behandlungsabbruch.

Eine venöse Verschlusskrankheit nach Transplantation trat bei 2 der 66 Erstlinientherapie-Patienten der Stufe 1-4 mit Tagraxofusp-Dosis 12 mcg/kg/Tag (3,0%) auf.

Reduzierte Sehschärfe wurde ursprünglich bei einem anderen Fusionsprotein mit einer ähnlichen Struktur wie Tagraxofusp (Denileukin diftitox), aber anderem Ziel (IL-2) beobachtet. Deshalb war es in dieser Studie als UE von besonderem Interesse präspezifiziert, jedoch trat es nur bei einem BPDCN-Patienten (1,5% der Patienten mit Erstlinientherapie und Tagraxofusp-Dosis 12 mcg/kg/Tag in Stufe 1-4) mit leichtem Schweregrad 1-2 auf. Proteinurie trat auch bei einem Patienten auf.

4.3.2.3.3.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STML-401-0441	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als UE, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderten, zu anhaltender oder schwerwiegender Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führten, angeborene Anomalien oder Geburtsfehler bei den Nachkommen hervorriefen, oder Ereignisse, die eine medizinische Intervention erforderten, um das Auftreten oben genannter Ergebnisse zu verhindern.
SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht STML-401-0114 [26]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials im Detail wird deshalb verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

STML-401-0114	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 1-3	Stufe 1-4
	(N=3)	(N=13)	(N=13)	(N=29)	(N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SUE	1 (33,3)	7 (53,8)	4 (30,8)	12 (41,4)	32 (48,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC/PT, bei $\geq 5\%$ der Patienten					
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	2 (3,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	2 (3,0)
Herzkrankungen	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	6 (9,1)*
Kammerflimmern	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (33,3)	1 (7,7)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)
Fieber	1 (33,3)	1 (7,7)	0 (0)	2 (6,9)	3 (4,5)

STML-401-0114	Stufe 1 (N=3)	Stufe 2 (N=13)	Stufe 3 (N=13)	Stufe 1-3 (N=29)	Stufe 1-4 (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	3 (4,5)
Tonsillitis	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	3 (4,5)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	2 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	2 (3,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Muskelschwäche	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Nierenzellkarzinom	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	2 (3,0)
Gesichtslähmung	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	1 (1,5)
Intrakranielle Hämorrhagie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Angioödem	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (13,8)	9 (13,6)
Kapillarlecksyndrom	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (3,4)	6 (9,1)
Hypertonie	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (6,9)	2 (3,0)
Hypotonie	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,5)
PT=Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SOC=System Organ Class (Systemorganklasse) Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein Patient mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird dieser Patient nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt. Quelle: Studienbericht STML-401-0114, Tabelle 14.3.1.7A, 14.3.1.7A.1, Table 14.3.1.7A [26], Analysen für die Zulassungsbehörden [27]					

Von allen 66 BPDCN Patienten in der Erstlinie hatten 32 (48,5%) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei 13,6% der Patienten auftraten, waren der Systemorganklasse Gefäßerkrankungen zuzuordnen. Die Patienten litten am Kapillarlecksyndrom (6 Patienten; 9,1%). Das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) ist ein identifiziertes Risiko. Es ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Therapien und behandelnde

Onkologen sind mit der Erkennung und Behandlung dieser Nebenwirkung vertraut [5; 6]. Risikominimierungsstrategien für CLS erweisen sich als effektiv.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Auf eine Darstellung von Subgruppen wird verzichtet, da aussagekräftige Effektmodifikationen bei der geringen Anzahl an Patienten und einer einarmigen Studie als nicht sinnvoll erachtet werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie: STML-401-0114

Publikationen:

Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. The New England journal of medicine. 2019 Apr 25;380(17):1628-37 [20].

Studienbericht und Analysen:

Stemline Therapeutics. Clinical Study Report STML-401-0114. SL-401 in patients with acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 10 December 2018 [26].

Stemline Therapeutics. Analysen für die Zulassungsbehörden [27].

Stemline Therapeutics. Module 2 CTD Summaries Tagraxofusp. 2.5 Clinical Overview submitted to EMA. 2019 [28]

Stemline Therapeutics. Detailed grounds for re-examination [7]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1; 2]

Studienregistereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT02113982 [22]
- WHO ICTRP: NCT02113982 [23]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Tagraxofusp handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11, Halbsatz 1, SGB V bereits durch die Zulassung, auf Basis der Zulassungsstudie, und unabhängig von der vorliegenden Evidenzstufe, als belegt. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist deshalb nicht erforderlich. Dennoch wird im Folgenden die Aussagekraft der Zulassungsstudie von Tagraxofusp-Studie STML-401-0114, auf Basis ihrer Qualität zusammengefasst. Die Studie STML-401-0114 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie von hoher Planungs-, Durchführungs- und Analysequalität. Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige prospektive Datenerhebung und die erste prospektive Studie in der Indikation BPDCN.

Die Studie wurde aus mehreren Gründen als einarmige Studie konzipiert: Aufgrund der Seltenheit von BPDCN sind Studien in dieser Indikation einarmig und Experten erachteten eine Randomisierung als praktisch nicht durchführbar bzw. als unethisch [26]. Zudem gab es bei Initiierung der Studie weder eine Therapie mit Zulassung in der Indikation BPDCN, noch gab es einen Konsens unter Fachleuten darüber, was eine Standardbehandlung darstellt [17; 36; 37]. Die Studie wurde deshalb ohne aktiven Kontrollarm angelegt. Bis heute bieten weder die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) noch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien für die klinische Praxis zur Behandlung von BPDCN an. In einem eigens durchgeführten aktuellen systematischen Literaturreview mit Fokus auf die gegenwärtig verfügbaren Therapieleitlinien konnte ebenfalls kein Behandlungsstandard und keine Leitlinie zur Behandlung von BPDCN identifiziert werden [38]. Von der Alternative einer Placebo-Kontrolle in der Studie wurde bei der BPDCN mit signifikanter Morbidität und Mortalität aus ethischen Gründen abgesehen, insbesondere angesichts der Tatsache, dass Tagraxofusp zuvor in einer von Prüfern gesponserten prospektiven Phase 1/2-Pilot-Studie als wirksam befunden wurde [21].

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten mussten eine histologisch und/oder zytologisch bestätigte BPDCN auf Basis einer pathologischen Beurteilung gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 durch einen Pathologen mit Expertise in hämatologischen Malignomen aufweisen. Die Patienten wurden nach einem im Prüfprotokoll festgelegten Therapieschema behandelt und das Ansprechen an definierten Studienvisiten erhoben. Die für die Bewertung von Tagraxofusp in der Indikation BPDCN betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich begründet, klinisch valide, patientenrelevante Endpunkte. Zusätzlich wurde die Darstellung der Endpunkte Komplettremission und das Erreichen einer allogenen Stammzelltransplantation im Beratungsgespräch mit dem G-BA befürwortet [13].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens sollten im Fall von Tagraxofusp die folgenden wesentlichen Aspekte berücksichtigt werden.

BPDCN ist eine sehr seltene, aggressiv verlaufende Form von Blutkrebs mit rascher systemischer Ausbreitung [36]. Bis heute ist BPDCN schwer zu diagnostizieren und zu behandeln. Aufgrund ihrer Seltenheit und komplexen biologischen Entstehung fand man die BPDCN in der Literatur in den 1990er und frühen 2000er Jahren unter vielen verschiedenen Bezeichnungen [14], ab 2008 wurde sie nach der WHO-Klassifikation der bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems, den akuten myeloischen Leukämien (AML) zugerechnet. Ab 2016 stellt die BPDCN eine eigene Kategorie innerhalb der akuten myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien dar [16].

Basierend auf den Daten verfügbarer Studien hat BPDCN eine sehr schlechte klinische Prognose mit einem mittleren Gesamtüberleben ab Diagnose von ungefähr 8 bis 14 Monaten. Ein Patientenalter von über 60 Jahren wurde als negativer Prognosefaktor identifiziert, während

ein vollständiges Ansprechen auf eine Ersttherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation in kurativem Ansatz das Gesamtüberleben positiv beeinflussen. Im Durchschnitt sind Patienten bei Diagnose 61 bis 67 Jahre alt.

Für Patienten mit BPDCN sind momentan in Europa keine zielgerichteten Wirkstoffe zugelassen [17]. Bisher wurden für intensiv therapierbare Patienten sowohl Chemotherapieprotokolle für AML als auch ALL oder Lymphome angewandt, ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation. Eine kürzlich durchgeführte multizentrische Analyse beschrieb 22 verschiedene Therapien in einer Kohorte von 59 Patienten, die zwischen 2000-2017 in 3 US-Zentren behandelt wurden [39].

Die veröffentlichte Literatur zu Behandlungsergebnissen bei BPDCN basiert vor allem auf retrospektiven Auswertungen von Krankenakten, die teilweise vor den im Jahr 2008 festgelegten und heute immer noch verwendeten formalen Diagnosekriterien durchgeführt wurden [15; 40]. Das Fehlen definitiver diagnostischer Kriterien vor 2008 (WHO) führt zu großen Herausforderungen bei der Interpretation von Daten aus früheren Kohorten [41].

Aufgrund der Seltenheit von BPDCN sind Studien in dieser Indikation einarmige Studien, vorwiegend Fallberichte oder kleine Fallserien und es gibt nur wenige größere Studien. RCTs liegen überhaupt keine vor. Mangels Verfügbarkeit zugelassener Therapien und eines Konsensus bezüglich Behandlung der BPDCN sowie im Allgemeinen durch konventionelle Polychemotherapieansätze erzielte begrenzte Erfolge wurde ein Kontrollarm als praktisch nicht durchführbar oder gar unethisch erachtet und die Zulassungsstudie von Tagraxofusp wiederum als einarmige Studie konzipiert. Ein weiterer Grund für die Angemessenheit eines einarmigen Studiendesigns ist, dass in hämatologischen Studien ein komplettes Ansprechen ohne wirksame Behandlung nicht eintritt, unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten vor der Behandlung. Eine Randomisierung zwecks Zuteilung von Patienten zu verschiedenen Behandlungsarmen ist dann wichtig, wenn die Ausgangsfaktoren prognostisch für die Ergebnisse sind. Ein vollständiges Ansprechen bei einem einzelnen Patienten kann ausschließlich auf einen Behandlungseffekt von Tagraxofusp zurückgeführt werden, da eine Spontanremission der BPDCN nicht auftritt.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse von Tagraxofusp in der Studie STML-401-0114 einzuordnen. STML-401-0114 ist die erste prospektiv durchgeführte Studie in der Indikation BPDCN. Das Ziel der Studie STML-401-0114 war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Therapiezyklen mit Tagraxofusp als Monotherapie bei Patienten mit BPDCN.

Die Studie war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt. Jede Stufe hatte individuelle Zielsetzungen. Stufe 1 war der Dosisfindungsteil für Tagraxofusp (7 oder 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag) bei Patienten mit BPDCN (N=9) oder AML. Stufe 2 diente als Expansionsphase der Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit BPDCN (N=23) oder AML, mit der gewählten Dosis von 12 mcg/kg Körpergewicht/Tag. Stufe 3 war die pivotale Phase für die Zulassung zur Bestätigung der Wirksamkeit bei Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie

(N=13). Stufe 4 wurde ergänzt, um den Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen. Während Stufe 3 auf bisher unbehandelte Patienten in der Erstlinientherapie abzielte, wurden in den Stufen 1, 2 und 4 auch Patienten mit refraktär/rezidivierender BPDCN eingeschlossen.

Für die Studie STML-401-0114 wurden zum ersten Mal vordefinierte umfassende Ansprechkriterien zur Beurteilung des Ansprechens der Multisystemerkrankung BPDCN eingeführt. Angesichts der gut charakterisierten Bedeutung des Endpunkts Komplettremission als aussagekräftiges, patientenrelevantes klinisches Ergebnis für einen Patienten mit BPDCN wurde die Komplettremission (CR), definiert als CR+CRc (klinische CR), als primärer Endpunkt gewählt. Mit der Einführung von CRc sollte zusätzlich zu allen nicht-Haut-Kompartimenten spezifisch für die Haut das Vorhandensein einer inkonsequenten Restverfärbung der Haut, die klinisch nicht als aktive Erkrankung angesehen werden würde, oder das Vorhandensein seltener BPDCN-Zellen, die bei einer Biopsie in Abwesenheit einer offenkundigen Hauterkrankung gesehen werden, erfasst werden. Die CR+CRc-Kriterien wurden in Zusammenarbeit mit medizinischen Experten für BPDCN entwickelt und validiert. Sie sind prospektiv und umfassender und stringenter als das, was zuvor retrospektiv in historischen Analysen verwendet wurde.

Tagraxofusp hat in dieser bislang größten prospektiven BPDCN-Studie seine Wirksamkeit als Monotherapie nachgewiesen:

Gesamtüberleben

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

Komplettremission und Dauer der Komplettremission

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

betrug 16,9 Monate (95%-KI: 4,7; NE). 13 der 21 Patienten (62%) waren weiterhin in Komplettremission.

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

Der Behandlungseffekt ist in allen Stufen ausgeprägt und klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in Stufe 3 und 4 sind zwar niedriger als in Stufe 1 und 2, es ist jedoch bekannt, dass Explorationsstufen typischerweise höhere Behandlungseffekte aufweisen als spätere Studienphasen zur Bestätigung der Effekte. Somit war dies nicht unerwartet und der Behandlungseffekt in den Stufen 3 und 4 war dennoch klinisch bedeutsam. Die Ansprechraten in den unterschiedlichen Studienphasen sind auch statistisch gesehen vergleichbar und überlappende Konfidenzintervalle zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 4-7).

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

Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation ist eine therapeutische Option für einige BPDCN-Patienten nach durch Tagraxofusp induzierter Komplettremission (CR/CRc). 44,8% der BPDCN-Patienten in der Erstlinientherapie der Stufe 1-3 wurden nach Tagraxofusp-Therapie erfolgreich Stammzellen transplantiert und so die Dauer des Nutzens der Behandlung verlängert. Historische Daten von Laribi *et al.* zeigen in einer der bislang größten Kohortenstudie nur eine Rate von 15,5% an allogener Stammzelltransplantation [10].

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

Progressionsfreies Überleben

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

Zum 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 lag das mediane PFS bei Patienten der Stufe 3 weiterhin bei 7,3 Monaten (95%-KI: 2,8; NE). Die ab diesem Datenschnitt auch zur Bewertung herangezogenen Patienten der Stufe 1-4 zeigten ein PFS von 4,4 Monaten (95%-KI: 3,2; 7,2). Der mediane Follow-up in Stufe 1-4 betrug lediglich 26,9 Monate. Die Daten sind demnach als unreifer zu betrachten.

Sicherheit und Verträglichkeit

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

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

Das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) ist ein identifiziertes Risiko. Es ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit anderen antineoplastischen Therapien und behandelnde Onkologen sind mit der Erkennung und Behandlung dieser Nebenwirkung vertraut [5; 6]. Risikominimierungsstrategien für CLS erweisen sich als effektiv. Insgesamt scheinen die primären Manifestationen von CLS früh während der Tagraxofusp-Behandlung aufzutreten und wiederholen sich in nachfolgenden Zyklen nicht. Die frühzeitige Erkennung und aktive Linderung dieser Symptome sowie vorübergehende Unterbrechungen der Tagraxofusp-Behandlung führten bei der Mehrzahl der Patienten (69%) zu einem Abklingen des CLS [7].

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

Eine Zusammenfassung der reiferen Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsdaten für den 3. Datenschnitt vom 30.06.2019 erfolgt in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3. Patienten der Stufe 3 wurden zu diesem Datenschnitt im Median 28,2 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-2 im Median 42,8 Monate (95%-KI: 20,5; 28,9), Patienten der Stufe 1-3 im Median 36,4 Monate (95%-KI: 27,7; 47,1) und Patienten der Stufe 1-4 im Median 26,9 Monate (95%-KI: 15,0; 28,9) nachverfolgt (Tabelle 4-39). Es zeigt sich somit, dass Patienten der Stufe 1-4 im Median eine 10 Monate kürzere Beobachtungszeit im Vergleich zu Patienten der Stufe 1-3 aufweisen.

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

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

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit von Tagraxofusp aus Studie STML-401-0114

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

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

Zusammenfassende Bewertung

Tagraxofusp ist der erste spezifisch für die Behandlung der BPDCN zugelassene Wirkstoff. Tagraxofusp wurde in der Indikation BPDCN auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II Studie STML-401-0114 zugelassen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt weltweit die einzige registrierte prospektive klinische Studie zur Behandlung der BPDCN darstellt.

BPDCN zeichnet sich durch eine hohe Malignität mit einer kurzen Überlebenszeit aus. Das Hauptziel jeder therapeutischen Intervention bei BPDCN ist das Erreichen eines vollständigen Ansprechens, um die rezidivfreie Periode durch Folgetherapien mit oder ohne anschließende Stammzelltransplantation zu verlängern [8]. Es gibt keine spezifisch zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten für die Induktion einer Remission bei BPDCN. Kombinierte Chemotherapien, die in der gegenwärtigen Praxis angewendet werden, zeigen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Es wird daher durch die Leitlinie der *Leukemia and Lymphoma Society* 2018 [9] empfohlen, die Patienten aufgrund des aggressiven klinischen Verlaufs von BPDCN und den schlechten Ergebnissen mit konventioneller Chemotherapie möglichst in klinische Studien einzuschließen.

Tagraxofusp induzierte bei über 70% der behandelten Patienten eine Komplettremission (CR/CRc), welche erstmalig und im Gegensatz zu bisherigen retrospektiven Datenerhebungen nach klaren festgelegten Kriterien konsistent festgestellt wurde. Dieses hohe Ansprechen ermöglichte bei 46% der Patienten, ebenfalls eine historisch hohe Rate, eine anschließende

Stammzelltransplantation und damit die Verlängerung des therapeutischen Effekts in kurativem Ansatz. Unerwünschte Ereignisse von Tagraxofusp waren typischerweise vorübergehend und kumulierten nicht über die Therapiezyklen hinweg. Der Nutzen einer Therapie mit Tagraxofusp überwiegt das Nebenwirkungsprofil. Vor dem Hintergrund des in Modul 3A beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs stellt Tagraxofusp damit eine wichtige, neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption dar, die die bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung der BPDCN adressiert. In der Gesamtschau belegt dies einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurde keine randomisierte vergleichende Studie in der Indikation durchgeführt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es werden keine Surrogatendpunkte dargestellt. Stemline geht davon aus, dass die in diesem Dossier dargestellten Endpunkte unmittelbar patientenrelevant sind.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tagraxofusp (Elzonris®).
2. Stemline Therapeutics B.V. 2021. Fachinformation Tagraxofusp (ELZONRIS®). Stand: xx.xx.2021.
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 (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 15. Oktober 2020, 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. Jeong, G. H., Lee, K. H., Lee, I. R., Oh, J. H., Kim, D. W., Shin, J. W., Kronbichler, A., Eisenhut, M., van der Vliet, H. J. & Abdel-Rahman, O. 2019. Incidence of capillary leak syndrome as an adverse effect of drugs in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 8, 143.

6. McCann, S., Akilov, O. E. & Geskin, L. 2012. Adverse effects of denileukin diftitox and their management in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 16.
7. Stemline Therapeutics 2020. Detailed grounds for re-examination.
8. European Medicines Agency (EMA) 2020. European public assessment report (EPAR) Tagraxofusp (Elzonris®).
9. Leukemia and Lymphoma Society 2018. Facts About Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN).
10. Laribi, K., Baugier de Materre, A., Sobh, M., Cerroni, L., Valentini, C. G., Aoki, T., Suzuki, R., Takeuchi, K., Frankel, A. E. & Cota, C. 2020. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv*, 4, 4838-48.
11. 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>.
12. 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.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-302 Tagraxofusp.
14. 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.
15. Swerdlow SH, C. E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J 2017. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.
16. 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.
17. 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.

18. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G. & Marten-Mittag, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91, 504-11.
19. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) 2020. Allgemeine Methoden - Version 6.0. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
20. Pemmaraju, N., Lane, A. A., Sweet, K. L., Stein, A. S., Vasu, S., Blum, W., Rizzieri, D. A., Wang, E. S., Duvic, M., Sloan, J. M., Spence, S., Shemesh, S., Brooks, C. L., Balser, J., Bergstein, I., Lancet, J. E., Kantarjian, H. M. & Konopleva, M. 2019. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*, 380, 1628-37.
21. Frankel, A. E., Woo, J. H., Ahn, C., Pemmaraju, N., Medeiros, B. C., Carraway, H. E., Frankfurt, O., Forman, S. J., Yang, X. A., Konopleva, M., Garnache-Ottou, F., Angelot-Delettre, F., Brooks, C., Szarek, M. & Rowinsky, E. 2014. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*, 124, 385-92.
22. clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia. *Nct02113982*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113982>.
23. ICTRP Registereintrag 2014. SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia. *Nct02113982*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113982>; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113982>
24. clinicaltrials.gov Registereintrag 2006. DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Nct00397579*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397579>.
25. ICTRP Registereintrag 2006. DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *NCT00397579*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397579>; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00397579>, .
26. Stemline Therapeutics 2018. Clinical Study Report STML-401-0114.
27. Stemline 2020. Analysen für die Zulassungsbehörden.
28. Stemline 2018. CTD Summaries 2.5 Clinical Overview.
29. Olsen, E. A., Whittaker, S., Kim, Y. H., Duvic, M., Prince, H. M., Lessin, S. R., Wood, G. S., Willemze, R., Demierre, M. F., Pimpinelli, N., Bernengo, M. G., Ortiz-Romero, P. L., Bagot, M., Estrach, T., Guitart, J., Knobler, R., Sanches, J. A., Iwatsuki, K., Sugaya, M., Dummer, R., Pittelkow, M., Hoppe, R., Parker, S., Geskin, L., Pinter-Brown, L., Girardi, M., Burg, G., Ranki, A., Vermeer, M., Horwitz, S., Heald, P., Rosen, S., Cerroni, L., Dreno, B. & Vonderheid, E. C. 2011. Clinical end points and response

- criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 29, 2598-607.
30. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L., Estey, E. H., Schiffer, C. A., Doehner, H., Tallman, M. S., Lister, T. A., Lo-Coco, F., Willemze, R., Biondi, A., Hiddemann, W., Larson, R. A., Lowenberg, B., Sanz, M. A., Head, D. R., Ohno, R. & Bloomfield, C. D. 2003. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 21, 4642-9.
 31. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E. & Lister, T. A. 2014. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 32, 3059-68.
 32. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S. T., Stroobants, S., Lister, T. A., Hoppe, R. T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J. M., Connors, J. M., Federico, M. & Diehl, V. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 25, 579-86.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf.
 34. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf.
 35. Stemline Therapeutics Inc. 2018. Statistischer Analyseplan STML-401-0114.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Certara 2019. Search Report Guidelines

39. 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.
40. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellström-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.
41. 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.
42. Facchetti, F., Jones, D., Petrella, T., Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S. & Stein, H. 2008. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 145-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions [®]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Tagraxofusp.nm.	23
#2	(Tagraxofusp\$ or tagraxofusp-erzs or elzonris\$.mp.	55
#3	(sl-401\$ or sl401).mp.	31
#4	Molecule 129.mp.	2
#5	(8ZHS5657EH or 2055491-00-2).rn.	23
#6	(DT388IL3 or DT 388IL3 or DT388IL-3 or DT 388 IL3 or DT 388 IL-3 or DTIL3 or DT IL3 or DT IL 3).mp.	23
#7	(Diphtheria Toxin/ or Diphtheria Toxin\$.mp. or DT.ti,ab,kf.) and (Interleukin 3 or interleukin 3R or IL3 or IL-3 or IL3R or IL-3R or IL3RA or IL-3RA or IL3Ralpha or IL-3-Ralpha or 388IL3 or 388 IL3 or 388 IL-3 or CD123 or CD 123).mp.	55
#8	or/1-7	101

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	27.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(Tagraxofusp\$ or tagraxofusp-erzs or elzonris\$):ti,ab,kw	1
#2	(sl-401\$ or sl401):ti,ab,kw	8
#3	"Molecule 129":ti,ab,kw	0
#4	(DT388IL3 or "DT 388IL3" or "DT388IL 3" or "DT 388 IL3" or "DT 388 IL 3" or DTIL3 or "DT IL3" or "DT IL 3"):ti,ab,kw	0
#5	MeSH descriptor: [Diphtheria Toxin] explode all trees	33
#6	(Diphtheria Toxin\$:ti,ab,kw or DT:ti,ab)	1521
#7	#5 or #6	1549
#8	("Interleukin 3" or "interleukin 3R" or "IL3" or "IL 3" or IL3R or "IL 3R" or IL3RA or "IL 3RA" or IL3Ralpha or "IL 3 Ralpha" or 388IL3 or "388 IL3" or "388 IL 3" or CD123 or "CD 123"):ti,ab,kw	2202
#9	#7 and #8	2
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #9	11

All results	11
Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	10
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	27.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	tagraxofusp\$:ti,ab,kw OR 'tagraxofusp erzs':ti,ab,kw OR elzonris\$:ti,ab,kw	67
#2	"sl 401\$":ti,ab,kw OR sl401:ti,ab,kw	90
#3	'molecule 129':ti,ab,kw	1
#4	dt388il3:ti,ab,kw OR 'dt 388il3':ti,ab,kw OR 'dt388il3':ti,ab,kw OR 'dt 388 il3':ti,ab,kw OR 'dt 388 il3':ti,ab,kw OR dtil3:ti,ab,kw OR 'dt il3':ti,ab,kw OR 'dt il3':ti,ab,kw	15
#5	'diphtheria toxin'/exp OR 'diphtheria toxin'	7151
#6	diphtheria AND toxin\$:ti,ab,kw OR dt:ti,ab	41667
#7	#5 OR #6	43130
#8	'interleukin 3':ti,ab,kw OR 'interleukin 3r':ti,ab,kw OR 'il3':ti,ab,kw OR 'il 3':ti,ab,kw OR il3r:ti,ab,kw OR 'il 3r':ti,ab,kw OR il3ra:ti,ab,kw OR 'il 3ra':ti,ab,kw OR il3ralpha:ti,ab,kw OR 'il 3 ralpha':ti,ab,kw OR 388il3:ti,ab,kw OR '388 il3':ti,ab,kw OR '388 il3':ti,ab,kw OR cd123:ti,ab,kw OR 'cd 123':ti,ab,kw	15659
#9	#7 AND #8	93
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #9	178

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-A1 dargestellt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.04.2021
Suchstrategie	Other terms: Tagraxofusp OR elzonris OR SL 401 OR SL-401 OR SL401 OR "Molecule 129" OR DT388IL3 OR DT 388IL3 OR DT388IL-3 OR DT 388 IL3 OR DT 388 IL-3 OR DTIL3 OR DT IL3 OR DT IL-3
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.04.2021
Suchstrategie	1) Tagraxofusp OR elzonris OR "SL 401" OR SL-401 OR SL401 = (1) 2) "Molecule 129" OR DT388IL3 OR "DT 388IL3" OR DT388IL-3 OR "DT 388 IL3" = (0) 3) "DT 388 IL-3" OR DTIL3 OR "DT IL3" OR "DT IL-3" = (0)
Treffer	1

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	22.04.2021
Suchstrategie	Tagraxofusp OR elzonris OR SL 401 OR SL-401 OR SL401 OR "Molecule 129" OR DT388IL3 OR DT 388IL3 OR DT388IL-3 OR DT 388 IL3 OR DT 388 IL-3 OR DTIL3 OR DT IL3 OR DT IL-3
Treffer	9 Einträge für 9 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden die gleichen Suchstrategien verwendet wie in Anhang 4-B1 dargestellt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct04216524	<i>Venetoclax, SL-401, and Chemotherapy for the Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216524	A2
2	Nct04317781	<i>Tagraxofusp in Treating Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm After Stem Cell Transplant</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317781	A7
3	Nct00397579	<i>DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397579	A5
4	Nct04342962	<i>Tagraxofusp in Patients With CD123+ or With BPDCN-IPh-like Acute Myeloid Leukemia</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04342962	A1
5	Nct03113643	<i>SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML), High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Blastic</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113643	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		<i>Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)</i>			
6	Nct02268253	<i>Tagraxofusp (SL-401) in Patients With CMML or MF</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268253	A1
7	Nct02270463	<i>SL-401 as Consolidation Therapy in Patients With Adverse Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270463	A1
8	Nct02661022	<i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022	A1
9	Nct02113982	<i>SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113982	A5
10	Nct03386513	<i>Study of IMG N632 in Patients With Relapse/Refractory AML, BPDCN, ALL, Other CD123+ Hem Malignancies</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386513	A2
EU-CTR					
1	2018-003210-40	<i>A Phase ½, Multi-center, Open-label Study of IMG N632 Monotherapy Administered Intravenously in Patients with CD123-positive Acute Myeloid Leukemia and Other CD123 positive Hematologic Malignancies</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=extract_number:2018-003210-40	A2
ICTRP					
1	Nct04216524	<i>Venetoclax, SL-401, and Chemotherapy for the Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216524	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
2	Nct04317781	<i>Tagraxofusp in Treating Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm After Stem Cell Transplant</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317781	A7
3	Nct00397579	<i>DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00397579	A5
4	Nct04342962	<i>Tagraxofusp in Patients With CD123+ or With BPDCN-IPh-like Acute Myeloid Leukemia</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04342962	A1
5	Nct03113643	<i>SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML), High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03113643	A1
6	Nct02270463	<i>SL-401 as Consolidation Therapy in Patients With Adverse Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270463	A1
7	Nct02113982	<i>SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113982	A5
8	Nct02268253	<i>Tagraxofusp (SL-401) in Patients With CMML or MF</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268253	A1
9	Nct02661022	<i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02661022	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct04216524	<i>Venetoclax, SL-401, and Chemotherapy for the Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216524	A2
2	Nct04317781	<i>Tagraxofusp in Treating Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm After Stem Cell Transplant</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317781	A7
3	Nct00397579	<i>DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397579	eingeschlossen
4	Nct04342962	<i>Tagraxofusp in Patients With CD123+ or With BPDCN-IPh-like Acute Myeloid Leukemia</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04342962	A1
5	Nct03113643	<i>SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML), High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113643	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
6	Nct02268253	<i>Tagraxofusp (SL-401) in Patients With CMML or MF</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268253	A1
7	Nct02270463	<i>SL-401 as Consolidation Therapy in Patients With Adverse Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270463	A1
8	Nct02661022	<i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022	A1
9	Nct02113982	<i>SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113982	eingeschlossen
10	Nct03386513	<i>Study of IMGN632 in Patients With Relapse/Refractory AML, BPDCN, ALL, Other CD123+ Hem Malignancies</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386513	A2
EU-CTR					
1	2018-003210-40	<i>A Phase ½, Multi-center, Open-label Study of IMGN632 Monotherapy Administered Intravenously in Patients with CD123- positive Acute Myeloid Leukemia and Other CD123 positive Hematologic Malignancies</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2018-003210-40	A2
ICTRP					
1	Nct04216524	<i>Venetoclax, SL-401, and Chemotherapy for the Treatment of Blastic</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216524	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		<i>Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm</i>			
2	Nct04317781	<i>Tagraxofusp in Treating Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm After Stem Cell Transplant</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317781	A7
3	Nct00397579	<i>DT388IL3 Fusion Protein in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00397579	eingeschlossen
4	Nct04342962	<i>Tagraxofusp in Patients With CD123+ or With BPDCN-IPh-like Acute Myeloid Leukemia</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04342962	A1
5	Nct03113643	<i>SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML), High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03113643	A1
6	Nct02270463	<i>SL-401 as Consolidation Therapy in Patients With Adverse Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270463	A1
7	Nct02113982	<i>SL-401 in Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm or Acute Myeloid Leukemia</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113982	eingeschlossen
8	Nct02268253	<i>Tagraxofusp (SL-401) in Patients With CMML or MF</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268253	A1
9	Nct02661022	<i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02661022	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		<i>Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STML-401-0114

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit einer Diagnose für AML (Stufen 1 und 2 des Prüfplans) oder BPDCN (Stufen 1-4 des Prüfplans) gemäß Klassifikation der WHO (AML; ausgenommen akute Promyelozytenleukämie [APL, FAB M3]) oder hämatopathologisch bestätigt (BPDCN).</p> <p>Nachfolgend sind nur die Einschlusskriterien für BPDCN aufgeführt.</p> <p>Patienten mit BPDCN gemäß histologischem und/oder zytologischem Nachweis im Rahmen der pathologischen Untersuchung am Prüfzentrum nach Maßgabe der WHO-Klassifikation (Facchetti <i>et al.</i> 2008 [42]) durch einen Pathologen, der über Erfahrung mit malignen hämatologischen Erkrankungen verfügt. Die BPDCN musste bezüglich des Therapieansprechens beurteilt werden können und eines der beiden folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>Nicht vorbehandelt (d.h. Patienten in der Erstlinientherapie) (Stufen 2-4 des Prüfplans).</p> <p>Persistierend oder rezidivierend im peripheren Blut, Knochenmark, in der Milz, den Lymphknoten, der Haut oder an anderer Stelle nach Vorbehandlung mit mindestens einer Linie einer systemischen Therapie für BPDCN, z.B. Stammzelltransplantation oder Chemotherapie (Stufen 1, 2 und 4 des Prüfplans). Für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>alle in Stufe 2-4 des Prüfplans aufgenommenen Patienten mit BPDCN musste eine Probe für die zentrale pathologische Untersuchung zur Verfügung stehen.</p> <p>Patienten im Alter ab 18 Jahren.</p> <p>Patienten mit einem Leistungsstatus (PS) von 0–2 gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).</p> <p>Patienten mit ausreichender Organfunktion zu Beginn der Studie, einschließlich Herz-, Nieren- und Leberfunktion:</p> <p>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) \geq der am Prüfzentrum geltenden Grenze des Normalbereichs, gemessen mittels MUGA (Multigated Acquisition Scan) oder 2-dimensionalen Echokardiografie, innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Therapie und keine klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG).</p> <p>Serum-Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dL (133 μmol/L).</p> <p>Serum-Albumin $\geq 3,2$ g/dL (32 g/L) (Albumin-Infusionen, um die Eignung für die Studie herzustellen, waren nicht zulässig).</p> <p>Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl (26 μmol/L).</p> <p>Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x Obergrenze Normbereich (ULN).</p> <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit Diagnose einer APL (FAB M3).</p> <p>Patienten mit anhaltenden, klinisch bedeutsamen toxischen Wirkungen \geq Grad 2 einer früheren Chemotherapie (mit Ausnahme von Alopezie, Übelkeit, Fatigue und Leberfunktionstests [wie in den Einschlusskriterien festgelegt]).</p> <p>Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der Aufnahme in die Studie eine Chemotherapie, Weitfeld-Strahlentherapie oder biologische Therapie erhalten hatten.</p> <p>Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der Aufnahme in die Studie eine Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat erhalten hatten.</p> <p>Patienten, die zuvor bereits mit Tagraxofusp behandelt worden waren.</p> <p>Patienten mit aktiver bösartiger und/oder Krebserkrankung in der Anamnese (ausgenommen AML, BPDCN oder vorausgehendes MDS), die sich störend auf die Beurteilung der Studienendpunkte ausgewirkt haben könnte. In Bezug auf Patienten mit anamnestisch bekannter Krebserkrankung (innerhalb von 2 Jahren vor der Aufnahme) mit erheblichem Potenzial für ein Rezidiv und/oder anhaltender aktiver bösartiger Erkrankung musste vor der Aufnahme in die Studie Rücksprache mit dem Sponsor gehalten werden.</p> <p>Patienten mit Diagnosen für folgende Neoplasien kamen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die Teilnahme infrage: nicht-melanomatöser Hautkrebs, Carcinoma in situ, zervikale intraepitheliale Neoplasie, organbegrenzt Prostatkarzinom ohne Hinweise auf eine Krankheitsprogression.</p> <p>Patienten mit klinisch bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung (z.B. unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz entsprechend Klasse III oder IV nach den Richtlinien der New York Heart Association, unkontrollierte Angina pectoris, anamnestisch bekannter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, unkontrollierte Hypertonie oder klinisch bedeutsame, medikamentös nicht beherrschbare Herzrhythmusstörungen).</p> <p>Patienten mit unkontrollierter, klinisch bedeutsamer Lungenerkrankung (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie), die für den Patienten nach Urteil des Prüfarztes ein erhebliches Risiko für pulmonale Komplikationen während der Studie mit sich gebracht hätte.</p> <p>Patienten mit bekannter aktiver oder vermuteter Leukämie im Zentralnervensystem (ZNS). Bei entsprechendem Verdacht musste eine Leukämie im ZNS anhand einer bildgebenden Untersuchung und/oder Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit ausgeschlossen werden.</p> <p>Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhielten, mit Ausnahme von niedrig dosiertem Prednison (≤ 10 mg/Tag) zur Behandlung oder Prophylaxe einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD). Wenn der Patient Immunsuppressiva zur Behandlung oder Prophylaxe einer GVHD erhalten hatte, musste(n) die Behandlung(en) mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat beendet worden sein und es durften keine Hinweise auf eine GVHD \geq Grad 2 vorliegen.</p> <p>Patienten mit unkontrollierten interkurrenten Krankheiten, beispielsweise unkontrollierten Infektionen, disseminierter intravasaler Koagulation oder psychiatrischen Erkrankungen/sozialen Situationen, die sich störend auf die Einhaltung der Prüfplanvorgaben ausgewirkt hätten.</p> <p>Patienten mit bekannter Positivität für HIV (Human Immunodeficiency Virus) oder aktive oder chronische Hepatitis B oder Hepatitis C.</p> <p>Sauerstoffpflichtige Patienten.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Patienten erhielten Tagraxofusp als Monotherapie. Tagraxofusp wurde auf allen Stufen der Studie als tägliche intravenöse (i.v.) Infusion an bis zu 5 aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, zunächst über bis zu 6 Zyklen mit der Möglichkeit, mit Genehmigung des medizinischen Monitors weitere Zyklen zu erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prämedikation etwa 60 Minuten vor der jeweiligen Infusion von Tagraxofusp:</p> <p>Acetaminophen 650 mg (oder äquivalente Dosis Paracetamol) oral (p.o.)</p> <p>Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosis eines anderen Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten)</p> <p>Methylprednisolon 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids)</p> <p>Ranitidin 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosierung eines anderen Histamin-H2-Rezeptor-Antagonisten)</p> <p>Die Patienten erhielten Tagraxofusp zur Injektion mittels intravenöser Infusion über 15 Minuten, sofern keine Krankheitsprogression vorlag oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren:</p> <p>Auf Stufe 1 sollte Tagraxofusp in ansteigenden Dosen von 7, 9, 12 mcg/kg/Tag und gemäß Prüfplanänderung 7 bis zu 16 mcg/kg/Tag (bei Patienten mit AML) verabreicht werden.</p> <p>Auf Stufe 2 und danach sollten alle Patienten Tagraxofusp in der auf Stufe 1 ermittelten empfohlenen Dosis für Phase II (RP2D) erhalten (d.h. 12 mcg/kg/Tag).</p> <p>Tagraxofusp wurde vom pharmazeutischen Personal des jeweiligen Prüfzentrums vorbereitet. Die Dosis Tagraxofusp richtete sich nach dem Körpergewicht des Patienten zu Beginn der Studie in kg (Tag der ersten Infusion für Zyklus 1). Bei Veränderungen des Körpergewichts um 10% (oder mehr) gegenüber dem Ausgangswert wurde die Dosis neu berechnet. Dosisanpassungen erfolgten nur, nachdem der erste Zyklus abgeschlossen war. Dosisanpassungen innerhalb eines Zyklus waren nicht erlaubt.</p> <p>Der erste Zyklus Tagraxofusp war stationär zu verabreichen, wobei die Hospitalisierung am Tag der ersten Infusion von Tagraxofusp begann und 24 Stunden nach der letzten Infusion von Tagraxofusp endete. Nachfolgende Zyklen Tagraxofusp konnten nach Ermessen des Prüfarztes sowie den Leitlinien und der Leistungsfähigkeit der Einrichtung entweder stationär oder in einem geeigneten ambulanten Zentrum, das über die notwendige Ausrüstung für die Intensivüberwachung von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen verfügt, die sich einer Behandlung unterziehen, verabreicht werden.</p> <p>Die Patienten wurden nach jeder Infusion von Tagraxofusp mindestens 4 Stunden lang beobachtet. Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes von der Behandlung profitierten und keine Anzeichen einer klinisch bedeutsamen Krankheitsprogression zeigten, konnten mehrere Behandlungszyklen mit Tagraxofusp erhalten, selbst wenn nach Urteil des Prüfarztes kein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen erzielt wurde. Die Patienten erhielten Tagraxofusp, solange sie aus der Behandlung nach Meinung des Prüfarztes augenscheinlich einen Nutzen zogen; eine Höchstdauer der Therapie wurde nicht festgesetzt.</p> <p><u>Dosisanpassung:</u></p> <p>Während der Behandlungsphase der jeweiligen Zyklen konnten einzelne Tagraxofusp-Infusionen hinausgezögert werden, um das Abklingen toxischer Wirkungen zu ermöglichen, doch mussten alle 5 Infusionen innerhalb von 10 Tagen verabreicht werden. In Situationen, in denen Hinweise auf toxische Wirkungen vorlagen, konnten für einen bestimmten Zyklus weniger als 5 Infusionen verabreicht werden. Während des ersten Zyklus erhielten die Patienten Tagraxofusp in der zugewiesenen Dosis. Potenzielle Dosisanpassungen für nachfolgende Zyklen gegenüber der Dosis des vorherigen Zyklus beruhten auf dem Körpergewicht des Patienten und der Schwere und Rückbildung toxischer Wirkungen. Nach einer Dosisverringerung war keine nachfolgende Erhöhung mehr zulässig. Patienten, die >1 Senkung der Dosis benötigten, mussten die Behandlung mit Tagraxofusp abbrechen, es sei denn, nach Zyklus 1 lagen Hinweise auf ein Ansprechen der BPDCN/AML vor. In einem solchen Fall waren weitere Dosisenkungen erlaubt; solche Senkungen mussten jedoch mit dem medizinischen Monitor abgesprochen und im Zusammenhang mit dem anhaltenden Ansprechen der BPDCN/AML dokumentiert werden. Der Grund/die Gründe für sämtliche Dosisanpassungen waren im eCRF zu erfassen. Wenn ein Patient eine durch Tagraxofusp bedingte nicht-hämatologische toxische Wirkung von Grad 1 oder eine durch Tagraxofusp bedingte nicht-hämatologische toxische Wirkung von Grad 2-3 zeigte, die bis Tag 21 auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen war, konnte Tagraxofusp während des nächsten Zyklus weiterhin in derselben Dosis verabreicht werden. Zeigte ein Patient hingegen eine durch Tagraxofusp bedingte nicht-hämatologische toxische Wirkung von Grad 2-3, die bis Tag 21 nicht auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen war, musste der nächste Zyklus um 7 Tage verschoben werden. Wenn die durch Tagraxofusp bedingten toxischen Wirkungen nach dieser 7-tägigen Verzögerung (d.h. an Tag 28) auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen waren, konnte Tagraxofusp während des nächsten Zyklus weiterhin in derselben Dosis verabreicht werden. Waren die toxischen Wirkungen jedoch nicht auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen, mussten Lebertransaminasen oder andere klinisch relevante toxische Wirkungen mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Die Behandlung mit Tagraxofusp konnte während des folgenden Zyklus nach Abklingen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand in verminderter Dosis fortgesetzt werden, oder auch in derselben Dosis, wenn es sich um eine der folgenden toxischen Wirkungen handelte:</p> <p>Arthralgie Myalgie Auf Behandlung ansprechendes Fieber Übelkeit und/oder Erbrechen, oder Diarrhö in Zusammenhang mit suboptimaler Prophylaxe und/oder Behandlung Reversible auffällige Laborwerte</p> <p>Wenn ein Patient eine durch Tagraxofusp bedingte nicht-hämatologische toxische Wirkung von Grad 4 mit Ausnahme von vorübergehenden (≤ 14 Tage) asymptomatischen Erhöhungen der Transaminase- oder CPK-Werte zeigte, konnte Tagraxofusp nach Abklingen der toxischen Wirkung auf Grad ≤ 1 während des folgenden Zyklus in verminderter Dosis weiterhin verabreicht werden. Verzögerungen des Beginns nachfolgender Zyklen um mehr als 3 Wochen (6 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus) waren nur für Patienten akzeptabel, die Anzeichen eines Ansprechens zeigten, und nur nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor bezüglich der potenziellen Risiken/des Nutzens einer weiteren Behandlung. Bei Patienten mit Neutropenie oder Thrombozytopenie infolge ihrer Erkrankung waren keine Behandlungsunterbrechungen wegen Myelosuppression erforderlich. Bei diesen Patienten wurden im Einzelfall und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor Dosisanpassungen in Betracht gezogen.</p>
5	Studienziel	<p>Das Ziel der Studie STML-401-0114 ist die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Therapiezyklen mit Tagraxofusp (vormals SL-401) als Monotherapie bei Patienten mit Blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (Blastic Plasmocytoid Dendritic Cell Neoplasia, BPDCN).</p> <p>Die Studie war als mehrstufige klinische Prüfung angelegt:</p> <p>Stufe 1 war der Dosisfindungsteil mit Patienten mit BPDCN oder AML.</p> <p>Stufe 2 diente der Beurteilung der Wirksamkeit und weitergehenden Charakterisierung der Sicherheit in einer größeren Patientenpopulation mit BPDCN oder AML, mit der gewählten Dosis von 12 mcg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag.</p> <p>Stufe 3 war die entscheidende Phase zur Bestätigung der Wirksamkeit bei Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie.</p> <p>Stufe 4 wurde hinzugefügt, um den Patienten weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie zu ermöglichen.</p> <p>Die Studie STML-401-0114 ist eine nicht randomisierte, mehrstufige, unverblindete, einarmige, multizentrische Studie zu Tagraxofusp bei Patienten mit BPDCN und AML.</p> <p>Stufe 1: Dosisescalation von Tagraxofusp (7 oder 12 mcg/kg/Tag), Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie oder mit rezidivierender/refraktärer BPDCN und AML</p> <p>Stufe 2: Expansionsphase mit der ausgewählten Dosis von 12 mcg/kg/Tag; Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie oder mit rezidivierender/refraktärer BPDCN und AML</p> <p>Stufe 3: Zulassungsrelevante Wirksamkeitskohorte; Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie</p> <p>Stufe 4: Offene Aufnahme, um Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie und mit rezidivierender/refraktärer BPDCN weiterhin den Zugang zu Tagraxofusp im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen</p>
6	Zielkriterien (z.B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsnachweis leitete sich von einer Analyse der Komplettremissionsrate (d.h. CR+CRc) bei Erstlinien-Patienten mit BPDCN in Stufe 3 ab, begleitet von einer Beurteilung der Dauer des Ansprechens als einem wichtigen sekundären Endpunkt in dieser Kohorte.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Unterstützend zu den in Stufe 3 erzielten Ergebnissen und zur Beurteilung weiterer Wirksamkeitsparameter ergänzend zu den Ergebnissen der primären Analyse wurden sekundäre Analysen durchgeführt, um die Komplettremissionsrate (CR+CRc), die Rate kompletter Remissionen des Knochenmarks (Bone Marrow Complete Response, BMCR) und die Rate des objektiven Ansprechens (CR+CRc, CRi oder PR) bei Patienten mit BPDCN in anderen Stufen der Studie weitergehend zu beurteilen.</p> <p>Eine formale Hypothesentestung für sekundäre Endpunkte war nicht geplant. Die Analyse aller sekundären Endpunkte wurde mit den Daten von Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie, die mit der Dosis von 12 mcg/kg/Tag behandelt worden waren, insgesamt und nach Stufe durchgeführt und war deskriptiver Art. Dazu wurden Zusammenfassungen der sekundären Endpunkte wie folgt beurteilt und dargestellt:</p> <p>BMCR und Dauer der BMCR für Stufe 3 (und als zusätzliche Analyse wurden die BMCR und die Dauer im Pool der Daten aus den Stufen 1-4 beurteilt)</p> <p>Komplettremissionsrate (CR+CRc) und Dauer der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Komplettremission für die Stufen 1 und 2</p> <p>Komplettremissionsrate (CR+CRc) und Dauer der Komplettremission für die gepoolten Daten der Stufen 1, 2 und 3</p> <p>Objektive Ansprechrate (CR+CRc+CRi+PR)* und Dauer des objektiven Ansprechens für die Stufen 1 und 2</p> <p>Objektive Ansprechrate (CR+CRc+CRi+PR)* und Dauer des objektiven Ansprechens für die gepoolten Daten aller Stufen</p> <p>Prozentualer Anteil der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, für die gepoolten Daten aller Stufen</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) für alle Stufen gepoolt</p> <p>Gesamtüberleben (OS) für alle Stufen gepoolt</p> <p>*In Übereinstimmung mit dem FDA Type A Meeting (14.11.2017) wurde die Definition einer Komplettremission (CR) gegenüber der in der Prüfplanänderung 9 festgelegten Version (CR+CRc+CRi) dahingehend revidiert, dass sie nur noch CR+CRc und keine CRi mehr umfasste.</p> <p><u>Exploratorische Outcome-Parameter:</u></p> <p>Charakterisierung der Expression von IL-3R/CD123 (und anderen potenziell relevanten Stammzell- und Krankheitsmarkern) auf Leukämiezellen im peripheren Blut und Knochenmark (wo möglich)</p> <p>Beurteilung potenzieller Veränderungen in IL-3R/CD123 (und andere potenziell relevante Marker) exprimierenden Populationen im Zeitverlauf und vorläufige Korrelation mit der Expression von IL-3R/CD123 (und anderen potenziell relevanten Markern) zu Beginn der Studie</p> <p>Beurteilung des Tumoransprechens an Tag 21 ± 3 (Zyklusende)</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Beurteilung klinischer Laborparameter, Vitalzeichen.</p> <p>UE und SUE wurden ab dem ersten Behandlungstag bis 30 Tage nach der letzten Infusion erfasst.</p> <p><u>Unabhängiger Prüfungsausschuss (Independent Review Committee, IRC):</u></p> <p>Das Ansprechen wurde für alle 47 Patienten mit BPDCN außerdem von einem IRC festgestellt.</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und	Die Fallzahl sollte ursprünglich etwa 40 bis 50 Patienten mit BPDCN betragen, darunter etwa 40 nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Abbruchregelungen)	<p>vorbehandelte Patienten, die mit Tagraxofusp in der abgeschlossenen Stufe 1 dieser Studie ermittelten Dosierung (12 mcg/kg/Tag) behandelt wurden, wobei die Analyse der objektiven Ansprechrates (ORR) dazu dienen sollte, die Wirksamkeit von Tagraxofusp bei Patienten in der Erstlinientherapie oder mit rezidivierender/refraktärer BPDCN zu beurteilen. Darüber hinaus war die Aufnahme von etwa 36 Patienten mit rezidivierender/refraktärer AML in Stufe 2 der Studie geplant.</p> <p>In Stufe 3 war die Aufnahme einer ausreichend hohen Anzahl von Patienten vorgesehen, um den Einschluss von 10 auswertbaren Patienten zu gewährleisten, wobei auswertbare Patienten in der mITT-Population als Patienten mit einer im Rahmen einer zentralen pathologischen Untersuchung bestätigten Diagnose einer BPDCN, die mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten, definiert waren. Da eines der Kriterien für die Auswertbarkeit in der BPDCN-mITT-Population eine zentrale pathologische Untersuchung voraussetzte, die nicht in Echtzeit stattfand und somit zu einer Verzögerung der Entscheidung hätte führen können, wurde die tatsächlich benötigte Aufnahme auf bis zu 15 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie geschätzt, basierend auf einer geschätzten Registrierungsphase vom 26.11.2016 bis zum Stichtag für das Ende der Registrierung am 17.03.2017.</p> <p><u>Vorläufige Zwischenauswertung nach Stufe 2 (Okt. 2016):</u></p> <p>Vor der Entwicklung des SAP und vor dem Type B Meeting mit der FDA im Dezember 2016 wurde eine vorläufige Zwischenauswertung mit den Daten zur Wirksamkeit aus Stufe 1 und 2 durchgeführt. In diese Analyse wurden die 32 vor dem 29.08.2016 aufgenommenen Patienten mit BPDCN (19 Erstlinie und 13 rezidiviert/refraktär) einbezogen, von denen 3 mit 7 mcg Tagraxofusp/kg/Tag und 29 mit 12 mcg Tagraxofusp/kg/Tag behandelt worden waren. Es erfolgte eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsparameter ORR, CR-Rate, PFS und OS. Außerdem wurden ausgewählte sicherheitsbezogene Zusammenfassungen gezeigt.</p> <p><u>Zwischenbericht der klinischen Studie für den Biologika-Zulassungsantrag (Biologics License Application, BLA) bei der FDA (Juni 2018) mit Datenschluss am 25.09.2017:</u></p> <p>Der BLA umfasste einen Zwischenbericht für diese klinische Studie auf der Grundlage der bis zum 25.09.2017 erfassten Daten von 96 Patienten, darunter 47 Patienten mit BPDCN, die am oder vor dem 17.03.2017 aufgenommen worden waren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Datenschluss für den Studienbericht (Clinical Study Report, CSR): 31.01.2018:</u> Parallel zum regulatorischen Austausch mit der FDA hielt Stemline Presubmission-Meetings mit der EMA/CHMP ab. Infolgedessen enthält der klinische Studienbericht die bis zum 31.01.2018 erfassten Daten, d.h. bis zu einem Zeitpunkt, zu dem der Nutzen für das Gesamtüberleben im Vergleich zu den Angaben in der veröffentlichten Literatur bei denselben 96 Patienten nachgewiesen worden war, die auch in den bei der FDA eingereichten Interims-Studienbericht einbezogen worden waren; Stand 31.01.2018 erhielt nur einer dieser 96 Patienten eine Behandlung mit Tagraxofusp.</p> <p><u>Aktualisierter Datenschluss 03.10.2018:</u> Gemäß der Empfehlung des Rapporteurs und Co-Rapporteurs wurden auch an einem Stichtag für den Datenschluss jüngeren Datums (03.10.2018) Analysen durchgeführt.</p> <p><u>Aktualisierte Datenschluss 30.06.2019:</u> Datenschnitt zur Analyse der Patienten aus Stufe 4.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekte, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)</p>	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign ohne Randomisierung.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Anzahl der für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier relevanten Patienten, welche die Fachinformations-konforme Dosierung erhielten, pro Stufe:</p> <p>3/66 in Stufe 1 13/66 in Stufe 2 13/66 in Stufe 3 37/66 in Stufe 4</p> <p>Die jeweiligen Stufen bilden die kleinste Analyseeinheit, wobei Stufe 4 nur gemeinsam mit den Stufen 1, 2 und 3 ausgewertet wurde.</p>
11	Statistische Methoden	Alle Datenaufstellungen, die ein Beurteilungsdatum angeben, enthalten einen relativen Studientag. Die Studientage vor und während der Behandlung wurden in Bezug auf den als Tag 1 festgesetzten Tag der erstmaligen Verabreichung des Prüfpräparates durchnummeriert. Der vorausgehende Tag war Tag -1, der Tag davor Tag -2 usw. Der letzte Tag der Behandlung mit dem Prüfpräparat wurde mit einem „L“ bezeichnet (z.B. Tag 26L). Studientage nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung wurden in Bezug auf die letzte Dosis nummeriert und als Tag 1P, Tag 2P usw. bezeichnet.</p> <p>Für geeignete demografische, Baseline-, Wirksamkeits-, Sicherheits- und Immunogenitätsparameter wurden Aufstellungen in Tabellenform erstellt. Für kategorische Variablen wurden zusammenfassende tabellarische Aufstellungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie des Parameters (mit einer Kategorie für fehlende Daten) gezeigt. Mittels der exakten Methode nach Clopper-Pearson wurden zweiseitige 95% Konfidenzintervalle berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurde deskriptive Statistik gezeigt, wie Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Zeit-bis-zum-Ereignis-Daten wurden nach der Kaplan-Meier-(KM-)Methode unter Verwendung der 25., 50. (Median) und 75. Perzentilen mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-KI und unter Angabe des prozentualen Anteils zensierter Beobachtungen dargestellt. Die formale statistische Hypothesentestung bezog sich auf die in Stufe 3 aufgenommenen Patienten mit BPDCN, wobei für den Hypothesentest die Untergrenze („Lower bound“) eines nach der exakten Methode nach Clopper-Pearson ermittelten 95%-KI mit dem Richtwert von 10% verglichen wurde. Eine weitere Hypothesentestung war nicht geplant.</p> <p>Für alle Analysen war der Ausgangswert („Baseline“) als die letzte Messung vor der erstmaligen Verabreichung des Prüfpräparates definiert.</p> <p><u>Analyse-Datensätze:</u></p> <p>Modifizierte Intent-To-Treat-(mITT-)Population: Primärpopulation für die Analyse der Wirksamkeit; alle geeigneten Patienten, die mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten.</p> <p>Für Patienten mit BPDCN musste auch eine Diagnose auf Basis einer zentralen pathologischen Untersuchung mit dem Ergebnis „Bestätigt“ oder „Uneindeutig: vermutlich BPDCN“ vorliegen. Die Patienten wurden nach der geplanten Dosisstufe zum Zeitpunkt der Aufnahme in Gruppen eingeteilt.</p> <p>Per Protocol (PP): ursprünglich alle Patienten aus der mITT-Population, die alle wichtigen Aspekte des Prüfplans eingehalten und mindestens 1 Behandlungszyklus mit Tagraxofusp erhalten hatten. Es wurden jedoch keine Analysen durchgeführt, da keine wesentlichen Verstöße gegen den Prüfplan festgestellt werden konnten, die einen Ausschluss aus der Analyse gerechtfertigt hätten.</p> <p>Sicherheitspopulation: Primärpopulation für die Analyse der Sicherheit; alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten. Die Patienten wurden nach der tatsächlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhaltenen Dosis in Gruppen eingeteilt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Aufgrund der geringeren Zahl von Patienten in Stufe 3 wurden für die wirksamkeitsbezogenen Endpunkte keine Subgruppenanalysen geplant bzw. durchgeführt.</p> <p>Für die sicherheitsbezogenen Parameter wurden Subgruppenanalysen der Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie und mit rezidivierender/refraktärer BPDCN über alle Stufen hinweg durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden nur gezeigt, wenn die am geringsten bemessene Subgruppenklassifikation mindestens 10% der Population umfasste. Zum Vergleich der Sicherheitsprofile zwischen verschiedenen Subpopulationen wurden ausgewählte Subgruppenanalysen durchgeführt: Alter: <65 vs. ≥65, <75 vs. ≥75 Jahre Geschlecht: männlich, weiblich Body Mass Index: adipös >30 kg/m², übergewichtig 25-30 kg/m², normal-/untergewichtig <25 kg/m² Leistungsstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group: Ausgangswert von 0, Ausgangswert von 1 oder 2</p> <p>Für folgende Sicherheitszusammenfassungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: Übersicht über die UE UE (TEAE) nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term) (bei mindestens 15% der Population aufgetreten)</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>In die Studie 0114 wurden 96 Patienten (BPDCN und AML) aufgenommen: 69 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie. Von diesen 69 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie wurden 19 in die Stufen 1 und 2 aufgenommen, wobei 16 dieser Patienten 12 mcg Tagraxofusp/kg/Tag und 3 Patienten 7 mcg Tagraxofusp/kg/Tag erhielten, und 13 in Stufe 3 bzw. 37 in Stufe 4, die alle 12 mcg Tagraxofusp/kg/Tag erhielten. Insgesamt erhielten 29 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie Tagraxofusp in der Dosierung von 12 mcg/kg/Tag, d.h. in der für die Vermarktung vorgesehenen Dosierung. 15 Patienten mit rezidivierender/refraktärer BPDCN, die alle 12 mcg Tagraxofusp/kg/Tag erhielten. [49 Patienten mit AML, wovon 3 Patienten 7 mcg Tagraxofusp/kg/Tag, 3 Patienten 9 mcg Tagraxofusp/kg/Tag, 36 Patienten 12 mcg Tagraxofusp/kg/Tag und 7 Patienten 16 mcg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagraxofusp/kg/Tag erhielten.]</p> <p>66 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie, die 12 mcg/kg/Tag erhielten: 3/66 in Stufe 1 13/66 in Stufe 2 13/66 in Stufe 3 37/66 in Stufe 4</p> <p>15 Patienten mit rezidivierender/refraktärer BPDCN: 3/15 in Stufe 1 10/15 in Stufe 2 0 in Stufe 3 0 in Stufe 4</p> <p>Alle 96 Patienten wurden in die Analyse einbezogen, darunter 32 Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie, 15 Patienten mit rezidivierender/refraktärer BPDCN [und 49 Patienten mit AML].</p> <p>Verstöße gegen den Prüfplan, die zum Ausschluss von Patienten aus einer Analyse führten, wurden nicht beobachtet.</p>
13	Rekrutierung	<p>Nach dem Kontrollbesuch wurden die Patienten alle 90 Tage hinsichtlich des Überlebens untersucht. Das OS-Follow-up wurde auch telefonisch durchgeführt. Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Absetzens in CR / PR war, wurden die Krankheitsbewertungen weiterhin alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis 6 Monate nach C1D1 und durchgeführt. Nachfolgend wurden die Patienten alle 90-Tage nachbeobachtet oder bis zum Auftreten einer rezidivierten Erkrankung oder Progress anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	<p>Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.</p>
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<p>Anzahl der für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier relevanten Patienten, welche die Fachinformations-konforme Dosierung erhielten, pro Stufe: 3/66 in Stufe 1 13/66 in Stufe 2 13/66 in Stufe 3 37/66 in Stufe 4</p> <p>Insgesamt 66 Patienten mit BPDCN erhielten 12 mcg/kg/Tag Tagraxofusp in der Erstlinientherapie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

1L BPDCN Stufe 3 N=13	1L BPDCN Stufe 1-2 N=16	1L BPDCN Stufe 1-3 N=29	1L BPDCN Stufe 4 N=37
Studienabbruch : 13 (100) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •UE: 1 (7,7) •Progression: 4 (30,8) •Non-Compliance: 0 (0) •Zurückziehen des Einverständnisses: 0 (0) •Behandlung mit 6 Zyklen: 0 (0) •Prüfarzt-Entscheidung: 3 (23,1) •Sponsor-Entscheidung: 0 (0) •Lost to Follow-up: 0 (0) •Andere*: 5 (38,5) 	Studienabbruch : 15 (93,8) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •UE: 0 (0) •Progression: 6 (37,5) •Non-Compliance: 0 (0) •Zurückziehen des Einverständnisses: 1 (6,3) •Behandlung mit 6 Zyklen: 0 (0) •Prüfarzt-Entscheidung: 1 (6,3) •Sponsor-Entscheidung: 0 (0) •Lost to Follow-up: 0 (0) •Andere*: 7 (43,8) 	Studienabbruch : 28 (96,6) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •UE: 1 (3,4) •Progression: 10 (34,5) •Non-Compliance: 0 (0) •Zurückziehen des Einverständnisses: 1 (3,4) •Behandlung mit 6 Zyklen: 0 (0) •Prüfarzt-Entscheidung: 4 (13,8) •Sponsor-Entscheidung: 0 (0) •Lost to Follow-up: 0 (0) •Andere*: 12 (41,4) 	Studienabbruch : 37 (100) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •UE: 4 (10,8) •Progression: 14 (37,5) •Non-Compliance: 0 (0) •Zurückziehen der Einverständnisses: 4 (10,8) •Behandlung mit 6 Zyklen: 0 (0) •Prüfarzt-Entscheidung: 7 (18,9) •Sponsor-Entscheidung: 0 (0) •Lost to Follow-up: 0 (0) •Andere*: 8 (21,6)

Abbildung 4-12: Patientenflussdiagramm Studie STML-401-0114 Datenschnitt 30.06.2019

Angaben in n (%); *19/28 Patienten mit Grund „Andere“ erhielten eine Stammzelltransplantation (SCT). Daten zu gescreenten Patienten wurden nicht in der klinischen Datenbank erfasst.

Quelle: t-base-1a-ds [27]

1L BPDCN Stufe 1 N=6	1L BPDCN Stufe 2 N=13	1L BPDCN Stufe 3 N=13
Studienabbruch: 6 (100) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •Progression: 3 (50,0) •Prüfarzt-Entscheidung: 0 (0) •UE: 1 (16,7) •Andere*: 2 (33,3) 	Studienabbruch: 11 (84,6) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •Progression: 5 (38,5) •Prüfarzt-Entscheidung: 1 (7,7) •UE: 0 (0) •Andere*: 5 (38,5) 	Studienabbruch: 13 (100) Gründe <ul style="list-style-type: none"> •Progression: 4 (30,8) •Prüfarzt-Entscheidung: 3 (23,1) •UE: 1 (7,7) •Andere*: 5 (38,5)

Abbildung 4-13: Patientenflussdiagramm Studie STML-401-0114 Datenschnitt 31.01.2018

Angaben in n (%); *11/12 Patienten mit Grund „Andere“ erhielten eine Stammzelltransplantation (SCT). 2 der Patienten, die aufgrund einer Prüfarzt-Entscheidung abbrechen, erhielten ebenfalls eine SCT. Die restlichen Patienten beendeten die Tagraxofusp-Behandlung und erhielten eine andere Therapie. Daten zu gescreenten Patienten wurden nicht in der klinischen Datenbank erfasst.

Datenschnitt 03.10.2018 nur für Überlebenszeitanalysen, daher liegt kein Flow Chart vor.

Quelle: Studienbericht Tabelle 10-2 [26]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten

Studie: STML-401-0114

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht STML-401-0114 [26]	A
Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. The New England journal of medicine. 2019 Apr 25;380(17):1628-37 [20].	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 STML-401-0114 ist eine einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

STML-401-0114 ist eine einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Ansprechrate wurde jedoch durch ein unabhängiges Prüfkomitee durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Komplettremission/Dauer der Komplettremission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Überbrückung zur Stammzelltransplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit/unerwünschte Ereignisse und schwerwiegend unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
