# Nutzenbewertung



von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Tagraxofusp

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2021



# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte	23
2.3.1 Mortalität	23
2.3.2 Morbidität	24
2.3.3 Lebensqualität	38
2.3.4 Sicherheit	39
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	42
2.4 Statistische Methoden	44
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	45
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	46
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	46
3.2 Mortalität	51
3.3 Morbidität	53
3.4 Lebensqualität	54
3.5 Sicherheit	54
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	62
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tagraxofusp	62
4.2 Design und Methodik der Studie STML-401-0114	62
4.3 Mortalität	63
4.4 Morbidität	64
4.5 Lebensqualität	64
4.6 Sicherheit	64
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	67
Referenzen	68
Anhang	70



# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie STML-401-0114	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention für die Stufen 1–3 der Studie STML-401-0114	17
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung	23
Tabelle 5:	Kriterien zum Tumoransprechen (gemäß Cheson et al., 2007 [1])	26
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte des Tumoransprechens anhand der einzelnen Kompartimente	31
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte UE und SUE	41
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie STML-401-0114	42
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 13. März 2020)	46
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 31. Januar 2018, mITT-Population)	47
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 13. März 2020, Sicherheitspopulation)	48
Tabelle 12:	Begleitmedikation ≥ 25 % in Stufe 3 oder Stufe 1–3; Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 31. Januar 2018, Sicherheitspopulation)	49
Tabelle 13:	Folgetherapien, Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020)	51
Tabelle 14:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben <sup>1)</sup> in der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020, mITT-Population)	51
Tabelle 15:	Ergebnisse zur Komplettremission (CR) in der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020, mITT-Population)	53
Tabelle 16:	Zusammenfassung der UE in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	54
Tabelle 17:	UE¹) mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	55
Tabelle 18:	UE¹) des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	58
Tabelle 19:	SUE¹) mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	59
Tabelle 20:	UE <sup>1)</sup> von besonderem Interesse <sup>2)</sup> in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	60
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie STML-401-0114	67
Tabelle 22:	Ergebnisse Rate der Stammzelltransplantation (SZT) in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)	70



# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der mITT-Population in Stufe 3 der		
	Studie STML-401-0114 zum Datenschnitt 13. März 2020 [11]	52	
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der mITT-Population in Stufe 1–3 der		
	Studie STML-401-0114 zum Datenschnitt 13. März 2020 [11]	53	



# Abkürzungsverzeichnis

AESI Adverse event of special interest (Unerwünschte/s Ereignis/se von besonderem

Interesse)

ALT Alaninaminotransferase

AMT Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV Arzneimittel-Nutzenverordnung
APF Akute Promyelozytenleukämie

AST Aspartataminotransferase

BMCR Komplettremissionsrate des Knochenmarks

BMI Body-Mass-Index

BPDCN Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie

CLS Kapillarlecksyndrom

CPRG Central Pathology Review Group

CR Komplettremission

CRc Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie

CRi Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung

CRj Jegliche Komplettremission

CRR Komplettremissionsrate

CRRj Jegliche Komplettremissionsrate

CSR Clinical Study Report
CT Computertomographie

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

DLT Dosislimitierende Toxizität

DSRC Date Safety Review Committee

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EG Europäische Gemeinschaft

EKG Elektrokardiogramm

EMA European Medicines Agency

EoT Behandlungsende

EPAR European Public Assessment Report

FDA Food and Drug Administration

FI Fachinformation

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV Gesetzliche Krankenversicherung

GvHD Graft-versus-Host disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

HIV Humanes Immundefizienzvirus

#### Seite 6



i.v. Intravenös

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IRC Independent Review Committee

KI Konfidenzintervall

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

mITT Modifizierte Intent-to-Treat

mSWAT Modified Severity Weighted Assessment Tool

MTD Maximal verträgliche Dosis
MTeD Maximal getestete Dosis
MUGA Multigated Acquisition Scan

MW Mittelwert N Anzahl

NB Nutzenbewertung

NC Absolute Neutrophilenzahl
NCI National Cancer Institute
ORR Objektive Ansprechrate

OS Gesamtüberleben

p.o. Per os (oral)

PD Krankheitsprogression

PFS Progressionsfreies Überleben

PR Partielle Remission
PS Performance Status
PT Preferred Term/s

pU Pharmazeutischer Unternehmer

R/R Rezidivierend/refraktär
RFS Rezidivfreies Überleben

RIC Reduced intensity conditioning

SAP Statistischer Analyseplan SD Standardabweichung

SGB Sozialgesetzbuch

SMQ Standardised MedDRA Queries

SOC Systemorganklasse/n

SPD Summe der Produkte der Durchmesser

SUE Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

SZT Stammzelltransplantation

#### Seite 7



TT BMCR Zeit bis zur BMCR
TTCR Zeit bis zur CR/CRc
TTP Zeit bis zur Progression
TTR Zeit bis zum Ansprechen
UE Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN Obergrenze Normbereich

VerfO Verfahrensordnung

VOD Venookklusive Erkrankung WHO Weltgesundheitsorganisation

ZNS Zentralnervensystem



# Hintergrund

Tagraxofusp ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen/Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tagraxofusp zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tagraxofusp in seiner Sitzung am 7. September 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Juni 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<a href="http://www.g-ba.de">http://www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



# 1 Fragestellung

Tagraxofusp (Elzonris®) ist ein Arzneimittel mit dem Status "Orphan Drug". Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [10]:

• Erstlinien-Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie

Nach vorläufiger negativer Empfehlung (23. Juli 2020) erfolgte die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) unter "außergewöhnlichen Umständen" (positive Empfehlung zum 12. November 2020) und besteht seit dem 7. Januar 2021 [3,4,10]. Tagraxofusp wird als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 12 µg/kg einmal täglich als intravenöse Infusion über 15 Minuten an den Tagen 1–5 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht.



# 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

# 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein- gereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
Studien zum Wirksto	off			
STML-401-0114/ NCT02113982 <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja	Ja	-
STU 012013-061/ NCT00397579/ Studie 50047 3)	Ja <sup>4)</sup>	Nein	Nein	Überwiegende <sup>5)</sup> Verabreichung von nur einem Zyklus mit 12,5 µg/kg/Tag Tagraxofusp bei Patientinnen und Patienten mit BPDCN <sup>6) 7)</sup>

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [4]

Abkürzungen: BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Zur Nutzenbewertung für Tagraxofusp wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tagraxofusp [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie STML-401-0114 [11]
- Weitere eingereichte Publikation: Pemmaraju et al., 2019 [8]

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Das Originalprotokoll (26. September 2013) und die Amendments 1–3, welche vor erstem Studieneinschluss in Kraft traten, lagen zur Nutzenbewertung nicht vor.

<sup>3)</sup> Gezielte Behandlung des Interleukin-3-Rezeptors (IL3R) bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloider Leukämie bei Älteren oder mit schlechtem Risiko oder mit risikoreichem Myelodysplastischem Syndrom mit DTIL3: eine klinische Phase-I/II-Studie (freie Übersetzung des Originalstudientitels) [11,13]

<sup>4)</sup> Die eingereichten Studienunterlagen sind nicht vollständig. Die Protokollversionen 1–19 sowie ein Studienbericht bzw. Studienberichte liegen nicht vor und k\u00f6nnen gem\u00e4\u00df pU nicht nachgereicht werden, da es sich dabei um eine Untersucherinitiierte Pilotstudie handelt.

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> 3 von insgesamt 11 untersuchten Personen mit BPDCN wurden mit einem zweiten Zyklus mit Tagraxofusp behandelt [6,9].

<sup>&</sup>lt;sup>6)</sup> Die Dosierung weicht geringfügig von der zugelassenen Dosierung von 12 μg/kg/Tag Tagraxofusp ab [10].

<sup>7) 4</sup> von insgesamt 11 Patientinnen und Patienten mit BPDCN befanden sich in Erstlinie und wurden als mit Chemotherapie nicht behandelbar eingeschätzt [6].



# 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tagraxofusp basieren auf der Zulassungsstudie STML-401-0114. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie STML-401-0114

Charakteris- tikum	Beschreibung		
Design	Die Studie STML-401-0114 ist eine abgeschlossene multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie (Dosiseskalation und -expansion) zur Behandlung bei Erwachsenen mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) in Erstlinie oder rezidivierend/refraktär (R/R) sowie Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) (Hochrisiko oder R/R) mit Tagraxofusp.		
	<ul> <li>Die Studie gliederte sich in folgende 4 Abschnitte, die jeweils distinkte         Entwicklungsphasen darstellen:         <ul> <li>Stufe 1: Dosiseskalation</li> <li>Zur Bestimmung der maximalen verträglichen Dosis (MTD) oder der maximalen getesteten Dosis (MTeD) ohne Auftreten multipler dosislimitierender Toxizitäten (DLT) bei Personen mit BPDCN (in Erstlinie oder R/R) und Personen mit AML</li> </ul> </li> <li>Stufe 2: Erweiterungsstufe         <ul> <li>Zur Wirksamkeitsuntersuchung bei Personen mit BPDCN sowie</li></ul></li></ul>		
	<ul> <li>Stufe 1 und die Stufen 2 bis 4 wiesen differierende Designs auf:</li> <li>Stufe 1: Dosiseskalation         In Stufe 1 mit Dosiseskalation konnten nach einem regelhaften 3+3-Design auf jedem Dosislevel 3 bis 6 Personen behandelt werden. Alle Personen einer Dosiskohorte mussten den ersten Behandlungszyklus unter Beachtung präspezifizierter Regeln zu DLT abgeschlossen haben, bevor eine neue Kohorte die Behandlung mit der nächsthöheren Dosis startete. In Abhängigkeit etwaiger auftretender DLT konnten Kohorten alternativ um 3 Personen auf gleichem Dosislevel erweitert werden. Für ALM-Patientinnen und -Patienten waren mindestens 4 mögliche Dosierungslevel (7, 9, 12 und 16 μg/kg/Tag <sup>3)</sup>) und für BPDCN-Patientinnen und Patienten waren 3 mögliche Dosierungslevel vorgesehen (7, 9 und 12 μg/kg/Tag <sup>4)</sup>). Intra-individuelle Dosiseskalationen waren nicht gestattet. Initial wurden 6 Behandlungszyklen geplant (siehe Tabelle 3).     </li> <li>Stufe 2 bis Stufe 4 für Patientinnen und Patienten mit BPDCN <sup>1) 2)</sup> In den Stufen 2–4 wurden die Patientinnen und Patienten mit der MTeD ohne Auftreten multipler DLT in Stufe 1 (d. h. 12 μg/kg/Tag <sup>3)</sup>) behandelt.</li> </ul>		
	Alle Studienstufen 1–4 1) 2) gliederten sich jeweils in folgende Studienperioden:  • Screening-Periode (Tag -14 bis -4) In dieser Periode wurde die Geeignetheit der Patientinnen und Patienten zum Einschluss in die Studie überprüft.		



Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul> <li>Periode vor Behandlungsbeginn (Tag -1 bis 0)         In dieser Periode fanden, bevor die erste Behandlung begann, physische             Untersuchungen, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), die Erfassung der             Begleitmedikation und die Erhebung von klinischen Laborparametern statt.     </li> <li>Behandlungsphase             Während der Behandlungsphase erfolgte neben regelmäßigen Untersuchungen             eine tägliche 15-minütige intravenöse (i.v.) Infusion an bis zu 5             aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-Tage-Zyklus. Die Patientinnen und             Patienten wurden i. d. R. für 6 Zyklen, mit der Möglichkeit, bei Genehmigung des             medizinischen Monitors weitere Behandlungszyklen zu durchlaufen, behandelt. Für             spezifischere Informationen siehe Tabelle 3.</li> </ul> <li>Sicherheitsnachbeobachtung         Die Sicherheitsnachbeobachtung erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosisgabe         Tagraxofusp und umfasste neben der UE- und SUE-Überwachung die Erfassung         des Überlebensstatus.</li> <li>Überlebensnachbeobachtung         Eine Nachbeobachtung zum Überlebensstatus (ggf. telefonisch) sollte alle 90 Tage         nach Behandlungsende erfolgen.         Patientinnen und Patienten mit PR/CR bei Behandlungsende         Eine Nachbeobachtung zum Status des Tumoransprechens bzw. der         Krankheitsprogression sollte alle 90 Tage nach Behandlungsende erfolgen und         fortgeführt werden, bis alle Messungen der primären und sekundären Endpunkte         für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt waren. <sup>5)</sup> </li>
Population	Die Stufen 1, 2 und 4 ¹¹ ²¹ umfassten unter anderem auch Patientinnen und Patienten mit indikationsfremden Diagnosen (wie BPDCN R/R und AML). Abgesehen von der Therapielinie stimmten die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten mit BPDCN in den Stufen 2–4 überein. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Folgenden ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit BPDCN-Diagnose dargestellt.  Wesentliche Einschlusskriterien  • BPDCN-Diagnose nach WHO-Klassifikation oder bestätigt durch Hämatopathologie (siehe nächstes Aufzählungszeichen) [5]  • Histologische und/oder zytologische Nachweise einer BPDCN im Rahmen einer pathologischen Untersuchung am jeweiligen Prüfzentrum gemäß WHO-Klassifikation (ab Protokollamendment 8) durch eine/n Pathologin/en mit Erfahrung zu malignen hämatologischen Erkrankungen. Die histologischen und/oder zytologischen Nachweise der BPDCN mussten sich zur Messung eines Therapieansprechens eignen und einem der folgenden Vorgaben entsprechen:  • Keine Vorbehandlung (d. h. Erstlinie) (Stufen 2–4) <sup>(6) 7)</sup> • Persistierend oder rezidivierend bezüglich des peripheren Blutes, des Knochenmarks, der Milz, der Lymphknoten, der Haut oder an anderer Stelle nach Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Behandlung für BPDCN (bspw. Stammzelltransplantation oder Chemotherapie) (Stufen 1, 2 und 4). Ein pathologischer Laborbefund aller BPDCN-Patientinnen und -Patienten in den Stufen 2–4 musste für eine zentrale pathologische Überprüfung zur Verfügung stehen.  • ≥ 18 Jahre  • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0–2  • Adäquate Organfunktionen (einschließlich kardiologischer, renaler und hepatischer



Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul> <li>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ der am Prüfzentrum geltenden Grenze des Normalbereichs, innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Therapie gemessen mittels MUGA (Multigated Acquisition Scan) oder 2-dimensionaler Echokardiographie und keine klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten des 12-Kanal-EKG</li> <li>Serum-Kreatinin ≤ 1,5 mg/dL</li> <li>Serum-Albumin ≥ 3,2 g/dL (Albumin-Infusionen, um die diesbezügliche Studieneignung zu ermöglichen, waren nicht zulässig)</li> <li>Bilirubin ≤ 1,5 mg/dL</li> <li>Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x Obergrenze Normbereich (ULN)</li> </ul>
	Wesentliche Ausschlusskriterien
	<ul> <li>• Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie (APF; FAB M3)</li> <li>• Chemotherapie, Weitfeldstrahlentherapie, biologische Therapie oder Erhalt einer anderen Studienmedikation ≤ 14 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Tagraxofusp</li> <li>• Aktive maligne Erkrankung und/oder maligne Vorgeschichte (abgesehen von AML, BPDCN oder einem vorangegangenen myelodysplastischen Syndrom), welche die Endpunktbewertungen innerhalb der Studie verzerren könnten. Zu Personen mit maligner Vorgeschichte (innerhalb von 2 Jahren vor Studieneinschluss) mit erheblichem Potential oder Rezidiv und/oder persistierender aktiver maligner Erkrankung musste vor Studieneinschluss mit dem Sponsor rückgesprochen werden. Der Studieneinschluss von Personen mit folgenden Neoplasien war zulässig: Nicht-melanozytärer Hautkrebs, Carcinoma in situ, zervikale intraepitheliale Neoplasie, organbegrenztes Prostatakarzinom ohne Anzeichen für Progredienz</li> <li>• Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung (bspw. eine unkontrollierte oder irgendeine kongestive Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klassifikation 3 oder 4, unkontrollierte Angina, vorheriger Myokardinfarkt, instabile Angina oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss, unkontrollierte Hypertonie oder klinisch relevante und nicht durch Medikamente kontrollierbare Arrhythmien)</li> <li>• Unkontrollierte klinisch relevante pulmonale Erkrankung (bspw. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie), welche gemäß ärztlichem Prüfpersonal ein erhebliches Risiko für pulmonale Komplikationen während der Studie mit sich gebracht hätte</li> <li>• Bekannte aktive oder vermutete Leukämie im Zentralnervensystem (ZNS). Bei Verdacht sollte eine Leukämie im ZNS anhand einer bildgebenden Untersuchung und/oder Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit ausgeschlossen werden.</li> <li>• Therapie mit Immunsuppressiva, mit Ausnahme von niedrig dosiertem Prednison (≤ 10 mg/Tag) zur Behandlung oder Pr</li></ul>
	HIV (Human Immunodeficiency Virus) oder aktive/chronische Hepatitis B oder Hepatitis C



Charakteris- tikum	Beschreibung		
	<ul> <li>Sauerstoffabhängige Personen</li> <li>Eine medizinische Erkrankung, die gemäß jeweiligem ärztliche einem unverantwortbaren hohen Risiko für Toxizitäten einherg</li> </ul>	-	
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Tagraxofusp als Monotherapie  Stufe 1 mit flüssiger Formulierung  BPDCN in Erstlinie n = 6 8) R/R BPDCN n = 3 AML n = 14 Gesamt N = 23  Stufe 2 mit flüssiger Formulierung BPDCN in Erstlinie n = 13 R/R BPDCN n = 10 AML n = 35 Gesamt N = 58  Stufe 3 mit flüssiger Formulierung 1) BPDCN in Erstlinie n = 13 Gesamt N = 13 Gesamt N = 13  Stufe 4 mit lyophilisierter Formulierung 1) BPDCN in Erstlinie n = 37 R/R BPDCN n = 2 Gesamt N = 39  Im Rahmen der Nutzenbewertung wird ausschließlich die BPDCN-Erstlinie unter Gabe der zulassungsgerechten flüssigen Formulieruvon 12 μg/kg/Tag Tagraxofusp berücksichtigt: Stufe 2: n = 13	-Population in	
	<ul> <li>Stufe 3: n = 13 <sup>1)</sup></li> <li>Gesamt: N = 29</li> </ul>		
Ort und Zeitraum der Durchführung	o Zonkien in den Gort		



Charakteris-	Beschreibung		
tikum			
	Die Stufen 1 und 2 wurden vor dem ersten Patienteneinschluss spezifiziert. Im Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) wurde für Stufe 3 <sup>1)</sup> nachträglich eine Rekrutierungsphase vom 26. Oktober 2016 bis zum 17. März 2017 spezifiziert.		
	Datenschnitte  Vor Erstellung des SAP wurden 3 Interimsanalysen (Datenschnitte: 16. Juli 2015, 30. Oktober 2015, 29. August 2016) durchgeführt und in dieser Reihenfolge in den Protokollamendments 7–9 berichtet (siehe Protokolländerungen).  • 25.09.2017, CSR vom 09. Mai 2018 (für FDA)  • 31.01.2018, CSR vom 10. Dezember 2018 (für EMA)  • 03.10.2018, kein CSR (für EMA)  • 30.06.2019, kein CSR (für EMA)  • 13.03.2020, CSR-Addendum vom 18. März 2021 (für FDA)  Zu keinem der Datenschnitte konnte eine eindeutige Präspezifizierung identifiziert werden (siehe Kapitel 2.4).		
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß SAP	Zu Studienbeginn lagen eine unvollständige Präspezifizierung der Stufen und teilweise eine unzureichende Präspezifizierung der Endpunkte vor. Sowohl bezüglich der Stufen als auch bezüglich der Endpunkte erfolgten zudem umfangreiche Protokolländerungen während des Studienverlaufs. Daher sind im Folgenden die gemäß SAP (17. November 2017) geplanten Endpunktanalysen für Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinientherapie mit einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag Tagraxofusp in flüssiger Formulierung vorwiegend für die Stufen 1–3 dargestellt:		
	Primärer Wirksamkeitsendpunkt in Stufe 3 (pivotale Kohorte)  • Komplettremissionsrate (CRR) 4, d. h. bestehend aus der Rate der Komplettremission (CR) und der Rate der Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie (CRc)		
	Sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte  Stufe 1 & 2  CRR (CR/CRc) und Dauer CR/CRc  Jegliche Komplettremissionsrate (CRRj = CR/CRc/Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung (CRi)) und Dauer Jegliche Komplettremission (Dauer CRj)  Objektive Ansprechrate ORR (CR/CRc/CRi/Partielles Ansprechen (PR)) und Dauer ORR  Stufe 3 1)		
	<ul> <li>Dauer der CR/CRc <sup>9)</sup></li> <li>Zeit bis zur CR/CRc (TTCR)</li> <li>CRRj und Dauer CRj</li> <li>ORR und Dauer ORR</li> <li>Zeit bis zum Ansprechen (TTR), d. h. bis zur CR, CRc, CRi oder zum PR</li> <li>Komplettremissionsrate des Knochenmarks (BMCR) und Dauer BMCR</li> <li>Zeit bis zur BMCR (TT BMCR)</li> <li>Rate der Stammzelltransplantationen (SZT)</li> <li>Rezidivfreies Überleben (RFS)</li> <li>Zeit bis zur Progression (TTP)</li> <li>Gepoolte Daten aller Stufen</li> <li>TTCR</li> <li>TTR</li> <li>BMCR und Dauer BMCR</li> </ul>		



Charakteris- tikum	Beschreibung		
	<ul> <li>TT BMCR</li> <li>Rate SZT</li> <li>RFS</li> <li>Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>TTP</li> <li>Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> Sicherheitsendpunkte <ul> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> <li>DLT</li> <li>Laborparameter</li> </ul>		
Subgruppen- analysen	Aufgrund einer geringen Patientenpopulation wurden keine Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte geplant. Folgende Subgruppenanalysen waren im Rahmen der Sicherheit für unerwünschte Ereignisse vorgesehen:  • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre; < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre  • Geschlecht: männlich, weiblich  • Body-Mass-Index (BMI): > 30 kg/m², 25–30 kg/m², < 25 kg/m²  • ECOG PS: 0, 1–2		

<sup>1)</sup> Die Stufen 3 und 4 wurden w\u00e4hrend des Studienverlaufs spezifiziert und fanden erstmals im Protokollamendment Version 9 vom 8. Februar 2017 Erw\u00e4hnung. Die Spezifizierung von Stufe 3 erfolgte aufgrund von Anforderungen der FDA an den pU, welche am 20. Dezember 2016 diskutiert wurden. [11]

2) Die in Stufe 4 verwendete lyophilisierte Formulierung ist nicht zulassungskonform und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. [10]

3) Die zulassungskonforme Dosierung von Tagraxofusp beträgt 12 µg/kg/Tag. Andere Dosierungen entsprechen nicht der Zulassung und werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. [10]

<sup>4)</sup> In den Dokumenten des pU (inklusive Modul 4) werden die Komplettremissionsrate, basierend auf den Raten der Ansprechkriterien Komplettremission und Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie, sowie das Ansprechkriterium Komplettremission beide mit "CR" abgekürzt. Vorliegend wird zur besseren Differenzierbarkeit die Komplettremissionsrate (CR/CRc) mit "CRR" abgekürzt und das Ansprechkriterium Komplettremission mit "CR".

5) Es liegen keine eindeutigen Informationen zur etwaigen Erfassung des Tumoransprechens / der Krankheitsprogression während der Überlebensnachbeobachtung vor. Es erscheint unklar, ob, inwiefern und ab welcher Protokollversion welche Patientengruppen während der Überlebensnachbeobachtung diesbezüglich und ggf. standardisiert untersucht wurden.

- 6) Ab Protokollamendment 9 wird angegeben, dass dieses Einschlusskriterium nur für die Stufen 2–4 galt. Da die Rekrutierung von Stufe 1 zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war, wird davon ausgegangen, dass zuvor in Stufe 1 gemäß früheren Protokollversionen u. a. ebenfalls Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie eingeschlossen werden sollten. Ein wesentlicher Unterschied zum Einschluss in den Stufen 2–3 ist, dass in Stufe 1 keine zentrale pathologische Überprüfung einer pathologischen Laborprobe geplant war.
- <sup>7)</sup> Erst ab Protokollamendment 8, d. h. nach Beginn der Stufen 1–2, konnten Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie in Stufe 2 eingeschlossen werden. Zuvor war deren Einschluss ausschließlich in Stufe 1 vorgesehen.

<sup>8)</sup> Von den 6 Personen haben 3 Personen eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp erhalten.

- <sup>9)</sup> Bei der Dauer CR/CRc handelt es sich um den zu Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) erstmals aufgeführten sekundären Schlüsselendpunkt.
- 10) Die im SAP geplanten gepoolten Endpunktanalysen umfassten die Stufen 1–4 und somit auch die Kohorte mit nicht zulassungskonformer lyophilisierter Formulierung (Stufe 4). Endpunkte, deren Auswertung im SAP sowohl in den Stufen 1–2 als auch in der Stufe 3 geplant wurden (s. o.), werden vorliegend nicht erneut für alle Stufen aufgeführt.

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AML: akute myeloische Leukämie; APF: akute Promyelozytenleukämie; AST: Aspartataminotransferase; BMCR: Komplettremissionsrate des Knochenmarks; BMI: Body-Mass-Index; BPDCN: blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CR: Komplettremission; CRc: Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie; CRi: Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung; CRR: Komplettremissionsrate; CRRj: Jegliche Komplettremissionsrate; CSR: clinical study report; DLT: dosislimitierende Toxizitäten; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: European Medicines Agency; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HIV: Human Immunodeficiency Virus; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MTD: maximale verträgliche Dosis; MTeD: maximale getestete Dosis; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielle Remission; PS: Performance status; RFS: Rezidivfreies Überleben; R/R: rezidivierend/refraktär; SZT: Rate der Stammzelltransplantationen; TT BMCR: Zeit bis zur BMCR; TTCR: Zeit bis zur CR/CRc; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Obergrenze Normbereich; ZNS: Zentralnervensystem.



Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention für die Stufen 1-3 der Studie STML-401-0114

#### Intervention

#### **Tagraxofusp**

- Monotherapie in allen Stufen der Studie als tägliche 15-minütige intravenöse (i.v.) Infusion an bis zu 5 aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-Tage-Zyklus. Für Abweichungen von der Dosisgabeperiode siehe Dosisunterbrechungen und -modifikationen.
- Die Dosisgabe w\u00e4hrend des ersten Behandlungszyklus musste station\u00e4r erfolgen und endete etwa 24 Stunden nach der letzten Infusion. Nachfolgende Behandlungszyklen konnten station\u00e4r oder in geeigneten (d. h. ausgestattet mit geeigneten Instrumenten zur intensiven \u00dcberwachung von in Behandlung befindlichen Patientinnen und Patienten mit h\u00e4matopoetischen Malignomen) ambulanten Einrichtungen mit einer Nachbeobachtung von ≥ 4 Stunden erfolgen.
- 6 Zyklen Behandlungsdauer mit der Möglichkeit, bei Genehmigung durch den medizinischen Monitor weitere Zyklen zu erhalten, solange die jeweilige Person davon profitieren könnte. Eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht spezifiziert.
- Patientinnen und Patienten in den Stufen 1–3 wurden mit der zulassungskonformen Dosierung (12 μg/kg/Tag) und Formulierung (flüssig) Tagraxofusp behandelt. Patientinnen und Patienten in Stufe 1 konnten u. a. auch mit zulassungsfremden Dosierungen Tagraxofusp behandelt werden (siehe Tabelle 2). [10]

Intra-individuelle Dosiseskalationen waren in keiner Stufe gestattet.

Die individuelle Dosierung ist abhängig vom jeweiligen Körpergewicht (in kg) der Patientinnen und Patienten zu Baseline (d. h. am Tag der initialen Dosisgabe für Zyklus 1). Im Fall einer individuellen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Baselinegewicht von ≥ 10 % wurde die jeweilige Dosierung neu berechnet.

#### Dosisunterbrechungen und -modifikationen

Während der Dosisgabeperiode eines Behandlungszyklus konnten individuelle Dosisgaben u. a. zur Auflösung von Toxizitäten <sup>1)</sup> verzögert werden. Sollte die Dosisgabe innerhalb eines Zyklus wieder aufgenommen worden sein, musste jegliche nachfolgende Dosisgabe des Zyklus innerhalb der ersten 10 Tage desselben erfolgen. Demnach waren weniger als 5 Dosisgaben während eines Zyklus möglich. Die Behandlung konnte mit gleicher Dosis oder einer reduzierten Dosis aufgrund von Grad-3/4-Toxizitäten wieder aufgenommen werden. <sup>2)</sup> Dosismodifikationen sollten nur nach Abschluss eines Zyklus erfolgen und waren intrazyklisch nicht gestattet. Die Wiederaufnahme der Studienmedikation nach Verzögerungen von nachfolgenden Zyklen von mehr als 3 Wochen bedurfte (bis Protokollamendment 10) <sup>3)</sup> des Nachweises eines Ansprechens bzw. (ab Protokollamendment 10) <sup>3)</sup> der Absprache mit dem medizinischen Prüfpersonal über die potentiellen Risiken/Vorteile einer weiteren Behandlung.

#### Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Tagraxofusp-Behandlung konnte erfolgen, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:

- Widerruf der Einverständniserklärung
- Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, inklusive einer DLT
- Mit Tagraxofusp in Verbindung stehende Anaphylaxie oder eine Hypersensitivitätsreaktion ≥ Grad 3
- Erfordernis einer Dosisreduktion von > 1 Dosislevel, wenn keine Evidenz für ein Ansprechen (über Zyklus 1 hinaus) vorliegt. Lag Evidenz für ein Ansprechen (über Zyklus 1) hinaus vor, so konnte eine Dosisreduktion von > 1 Dosislevel nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gestattet werden.
- Krankheitsrezidiv oder -progress 4)
- Eine zwischenzeitliche Erkrankung, welche die Weiterbehandlung mit Tagraxofusp nicht ermöglicht
- Non-compliance der Patientin / des Patienten
- Schwangerschaft
- Entscheidung des Prüfpersonals

#### Prämedikation

Eine Prämedikation erfolgte etwa 60 Minuten vor der jeweiligen Infusion von Tagraxofusp mit

- Acetaminophen 650 mg (oder äquivalente Dosis Paracetamol) 5) (p.o.)
- Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosis eines anderen Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten) <sup>5)</sup>
- Methylprednisolon 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids)
- Ranitidin 50 mg i.v. (oder äquivalente Dosierung eines anderen Histamin-H2-Rezeptor-Antagonisten)



#### Intervention

#### **Empfohlene Begleitmedikation**

Es wurde empfohlen, Patientinnen und Patienten mit folgenden prophylaktischen Therapien zu behandeln:

Antibakteriell: Ciprofloxacin, Levofloxacin oder ein äquivalentes Antibiotika
 Antimykotisch: Fluconazol, Voriconazol oder ein äquivalentes Antimykotikum
 Antiviral: Acyclovir, Valacyclovir oder ein äquivalentes Virostatikum

Albumin 25 g i.v. sollte gegeben werden (siehe Kapitel Protokolländerungen), wenn das Serumalbumin an Dosisgabetagen zwischen 3 und 3,5 g/dL (bzw. 30 und 35 g/L) lag. Gleiches sollte erfolgen, wenn das Serumalbumin an Tagen, an denen die Dosisgabe zurückgehalten wurde, oder an Tagen direkt nach der Behandlung geringer als 3 g/dL (bzw. 30 g/L) war. Die Frequenz der Behandlung sollte gemäß der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals in Abhängigkeit vom Produkt und von internationalen Leitlinien erfolgen.

#### Nicht erlaubte Begleitmedikation (siehe Kapitel Protokolländerungen)

 Andere Antikrebsmedikamente oder Medikamente gegen Leukämie, inklusive cytotoxischer Chemotherapie, hypomethylierender Medikamente (5-Azacytadin, Decitabin oder andere), Tyrosinkinase-Hemmer gegen Krebs (Imatinib, Ruxolitinib, Sorafenib oder andere) oder therapeutischer monoklonaler Antikörper. Für Ausnahmen siehe unten (Erlaubte Begleitmedikation).

#### **Erlaubte Begleitmedikation**

- Hydroxyurea (nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor)
- Klinisch indizierte unterstützende Behandlungsmaßnahmen, inklusive der prophylaktischen Gabe von:
  - Antibiotika
  - o Antihistaminen
  - o Antiemetika
  - o Albumin
  - o Flüssigkeit (Hydration)
- Growth Factor Support und/oder Blutprodukttransfusionen nach Maßgabe des behandelnden ärztlichen Personals
- 1) Folgende Toxizitäten bedurften spezifizierter Maßnahmen:
  - Kapillarlecksyndrom (CLS): Anhaltendes CLS oder CLS mit klinischer/hämodynamischer Instabilität; CLS ohne klinische/hämodynamische Instabilität
  - Mit CLS verbundene Symptome: Symptomatische Hypotonie; Gewichtszunahme; Hypoalbuminämie
  - Schüttelfrost, Anaphylaxie und Hypersensitivitätsreaktionen
  - Transaminase-(AST/ALT)-Erhöhungen
  - Körpertemperatur ≥ 38 °C
  - Serumkreatinin > 1,8 mg/dL
  - Tachykardie, Bradykardie oder Hypertonie
  - Tumorlysesyndrom
  - Zytokin-Freisetzungs-Syndrom
  - Hämatologische Toxizitäten
  - Nicht-hämatologische Toxizitäten
  - Andere Grad-3/4-Toxizitäten mit Ausnahme folgender Grad-3-Toxizitäten: Arthralgie; Myalgie; Fieber durch aktive Behandlung und ohne aktive Infektion; Übelkeit und/oder Erbrechen oder Diarrhö in Verbindung mit suboptimaler Prophylaxe und/oder Behandlung; Reversible klinische chemische Abnormalitäten
- <sup>2)</sup> Potentielle Dosismodifikationen sollten auf dem Schweregrad und der Auflösung von Toxizitäten basieren. Reduktionen sollten sich an der jeweiligen vorherigen Zyklusdosisgabe orientieren und in der Regel für den nächsten Zyklus ein Dosislevel niedriger als diese angesetzt werden. Die reduzierten Dosislevel umfassten 9 μg/kg, 7 μg/kg und 5 μg/kg. Wurde eine Dosis reduziert, so war eine erneute Erhöhung nicht gestattet. Fälle, die eine Reduktion von ≥ 1 Dosislevel erforderten, sollten mit dem medizinischen Monitor rückgesprochen werden.
- <sup>3)</sup> Das Protokollamendment 10 (27. März 2018) trat nach Beginn der Stufen 1–3 in Kraft.
- <sup>4)</sup> In Situationen, in denen vorläufige, aber nicht abschließende Nachweise für eine Krankheitsprogression (d. h. neue Hautläsionen unbestimmter Ätiologie, neue Lymphknoten ≤ 1,5 cm, etc.; vgl. zu "Krankheitsprogression" in Tabelle 5) vorlagen, konnten weitere Studienmedikationsgaben erfolgen, sofern das Prüfpersonal dokumentierte, dass die etwaige Progression nicht gesichert war und die Nutzen-Risikoabwägung die Tagraxofusp-Behandlung unterstützte. In Situationen, in denen ein gemischtes Ansprechen vorlag, d. h. das jeweilige Ansprechen nicht konsistent zwischen verschiedenen Kompartimenten einer Person war und das Prüfpersonal angab, dass die Nutzen-Risikoabwägung die weitere Tagraxofusp-Behandlung unterstützte, konnte diese ebenfalls erfolgen. Entsprechende Erhebungen und Ergebnisse mussten dokumentiert und Kompartimente mit potentieller Krankheitsprogression in nachfolgenden Erhebungen eingehend untersucht werden.

<sup>5)</sup> Mit Protokollamendment 8 wurden die vorliegenden Angaben zu äquivalenten Arzneimitteldosisgaben hinzugefügt.

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CLS: Kapillarlecksyndrom; DLT: Dosislimitierende Toxizität; i.v.: intravenös; p.o.: per os (oral)



#### Protokolländerungen

Es wurden 11 Änderungen des Originalprotokolls vom 26. September 2013 vorgenommen. Das Originalprotokoll und die ersten 3 Amendments lagen zur Nutzenbewertung nicht vor. Vorgelegt wurden die Protokollamendments 4 (06. Juni 2014) bis 11 (12. Juni 2018), wobei der erste Patienteneinschluss unter Protokollamendment 5 (28. Juli 2014; erste Behandlung in Stufe 1: 6. Oktober 2014) erfolgte. Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele Personen unter welchem jeweiligen Protokollamendment eingeschlossen und behandelt wurden. Es fehlen zudem eindeutige Angaben zum ersten und letzten Patienteneinschluss der jeweiligen Stufen, sodass nicht durchgehend ersichtlich ist, inwiefern einzelne Stufen von Protokolländerungen betroffen waren.

Die wesentlichen Änderungen der Protokollamendments 6 bis 11 sind nachfolgend zusammengefasst:

### Protokollamendment 6 (01. Dezember 2014)

Dieses Protokollamendment trat nach Beginn von Stufe 1 in Kraft. Es beinhaltet aufgrund einer geringen Anzahl an potentiell bereits eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ( $n \le 3$ ) keine für die Nutzenbewertung wesentlichen Änderungen.

#### Protokollamendment 7 (11. August 2015)

In Protokollamendment 7 wurde berichtet, dass bis zum 16. Juli 2015 die Behandlung von 6 Personen mit BPDCN in Erstlinie in Stufe 1 begonnen wurde. Informationen zu den jeweiligen Dosierungen lagen nicht vor. Der Einschluss von BPDCN-Patientinnen und -Patienten in Stufe 2 der Studie begann mit diesem Protokollamendment. Ob die erste Patientin bzw. der erste Patient zum 11. August 2015 oder zu einem späteren Zeitpunkt in Stufe 2 eingeschlossen wurde, konnte nicht identifiziert werden.

- Endpunkterhebungen
  - o Tumormessungen
    - In Stufe 2 war nun vorgesehen, Knochenmarksproben bei Patientinnen und Patienten, welche vor Behandlungsbeginn eine Knochenmarkinvolvierung aufwiesen, zum Ende von Zyklus 2, <u>4 und 6</u> sowie anschließend gemäß Einschätzung des Prüfpersonals zu entnehmen. In Protokollamendment 8 kommt es zu einer weiteren Änderung bei dieser Erhebung.
  - o Monitoring
    - Während Stufe 1 und initial während Stufe 2 wurden Entscheidungen bezüglich des Vorliegens von DLT, zur Dosiseskalation und Kohortenprogression von einem Data Safety Review Committee (DSRC), einschließlich Vertreterinnen bzw. Vertreter des Sponsors sowie Prüfärztinnen oder Prüfärzten, getroffen. Im Verlauf von Stufe 2 wurden nun u. a. eine Central Pathology Review Group (CPRG) und ein Independent Review Committee (IRC) eingeführt. Die CPRG sollte eine BPDCN-Diagnose bestätigen und das IRC sollte die vom Prüfpersonal berichteten Endpunktmessungen zum Ansprechen beurteilen. Für Patientinnen und Patienten ab Stufe 2 mussten pathologische Proben ab sofort vor Beendigung des ersten Zyklus zur diagnostischen Bestätigung an die CPRG übermittelt werden.



#### Erhebungszeitpunkte

Aufnahme des Hinweises, dass die Evaluation zum jeweiligen Zyklusende (Tag 21 oder danach) gleichzeitig [und weitestgehend] als Prä-Infusionsevaluation für den nachfolgenden Zyklus dienen konnte.

#### Protokollamendment 8 (08. Februar 2016)

Zum Zeitpunkt des Protokollamendments 8 war Stufe 1 abgeschlossen, wobei aus den Studienunterlagen nicht eindeutig ersichtlich ist, ob bzw. inwiefern dieses Behandlung und Nachbeobachtung umfasste. Die MTeD ohne Auftreten multipler DLT von Tagraxofusp wurde bei Patientinnen und Patienten mit BPDCN als 12  $\mu$ g/kg/Tag bestimmt. In Protokollamendment 8 wurde berichtet, dass bis zum 30. Oktober 2015 in Stufe 1–2 10 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinientherapie die Studie begonnen hatten [Dosierung der Personen in Stufe 1 unbekannt]. Davon hatten 5 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit 12  $\mu$ g/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 2 begonnen.

#### Studiendesign

o Stichprobengröße

Die geplante Stichprobengröße wurde auf 30–40 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie erhöht. Die vorherige Stichprobengrößenplanung für diese Patientengruppe konnte nicht identifiziert werden.

o Studiendauer

Die Studiendauer wurde auf 60 Monate und davon die Rekrutierungsphase von 24 auf 36 Monate verlängert.

#### Einschlusskriterien

Population

Anpassung der Einschlusskriterien, sodass nun auch BPDCN-Patientinnen und Patienten in Erstlinie in Stufe 2 eingeschlossen werden konnten. Zuvor war deren Einschluss ausschließlich in Stufe 1 gestattet.

Es wurde spezifiziert, dass Albumininfusionen nicht gestattet waren, um dem Einschlusskriterium des Serumalbumins von ≥ 3,2 g/dl zu entsprechen.

#### Intervention

o Behandlungsdauer mit Tagraxofusp

Die regelhafte Behandlungsdauer von maximal 6 Zyklen Tagraxofusp wurde aus den Vorgaben zum Behandlungsabbruch entfernt und es wurden Richtlinien zur Behandlungsfortsetzung einer Person bei uneindeutigen Anzeichen für einen Progress oder gemischtem Ansprechen aufgenommen.

#### Endpunkte

Zur Untersuchung der Wirksamkeit wurde die ORR als primärer Wirksamkeitsendpunkt angepasst.

Weitere Endpunkte, wie CRR (inklusive CRi und CRc) und OS, wurden erstmal als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte aufgeführt.

#### • Endpunkterhebungen

- o Tumormessungen
  - Das Tumoransprechen wurde um das Kriterium CRc (Komplettes Ansprechen mit minimal residualer Hautabnormalität) ergänzt. Entsprechende Anpassungen wurden an anderen Kriterien, wie z. B. Rezidiv nach CR/CRi/CRc vorgenommen.



- Der Adjudikationsprozess des IRC für das Tumoransprechen bei Patientinnen und Patienten mit BPDCN wurde anhand eines Manuals [im Dossier nicht vorliegend] spezifiziert.
- Es wurde eine größere Standardisierung des Messvorgehens zum Tumoransprechen hinsichtlich Knochenmarkaspiration, Hautmessungen, CT-Scans von Indexläsionen und Messungen des peripheren Blutes beschrieben. Zuvor war das Vorgehen teilweise (bspw. beim Tumoransprechen des peripheren Blutes) nicht ersichtlich. Dabei wurde nun u. a. auf das separate Fotographie-Manual (bzgl. Hautmessungen) [im Dossier nicht vorliegend], das separate mSWAT-Manual (bzgl. Hautmessungen) [im Dossier nicht vorliegend] sowie die Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (Version 1.1, Eisenhauer et al., 2009) (bzgl. CT-Messungen) verwiesen.
- Jegliche während des Screenings positive Erkrankungslokationen mussten nun während jeder folgenden Messung des Tumoransprechens berücksichtigt werden auch wenn die Erkrankung in nachfolgenden Messungen verschwand. Kompartimente ohne Anzeichen einer Krankheitslast während des Screenings mussten dokumentiert werden, sodass diese nicht nachbeobachtet werden mussten, solange kein Nachweis für eine Krankheitsprogression (PD) vorlag.
- Personen mit einer Involvierung des Knochenmarks vor Behandlungsbeginn sollten nicht mehr ab Zyklus 6 vor und nach Behandlungsende gemäß Prüfarzteinschätzung diesbezüglich untersucht werden, sondern regelhaft alle 3 Monate von Monat 6 bis 12, alle 6 Monate von Monat 12 bis 24 und daraufhin alle 12 Monate, bis Nachweise für ein Rezidiv oder einen Progress vorlagen.
- CT-Scans von Indexläsionen sollten für Personen mit Nachweisen von Involvierung der Lymphknoten oder von viszeralen Erkrankungen zu Baseline nun zum Zyklusende (d. h. 21 Tage ± 7 Tage nach Beginn) von Zyklus 2, 4 und 6 sowie danach zum Zyklusende jedes 4. Zyklus erfolgen. Personen ohne entsprechende betroffene Kompartimente zu Baseline sollten nachfolgende Scans zum Zyklusende 2 oder (wenn vorher eintreffend) zum Zeitpunkt von PD sowie zum Zyklusende 6 und nachfolgend gemäß Einschätzung des Prüfpersonals erhalten. Zuvor erhielten alle Patientinnen und Patienten CT-Scans zu Baseline, zum Zyklusende 2 und 4 und darauffolgend zu jedem 4. Zyklus.

Während Stufe 2 waren nun weniger Scans (als oben angegeben) möglich, sofern dieses durch lokale Vorgaben nötig war. Ggf. musste dies mit dem medizinischen Monitor rückgesprochen werden.

#### Protokollamendment 9 (08. Februar 2017)

Zum Zeitpunkt des Protokollamendments 9 war die Rekrutierung für Stufe 2 abgeschlossen. Zudem wurde berichtet, dass bis zum 29. August 2016 bezüglich Stufe 1–2 zu 16 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinientherapie und einer Dosierung von 12 μg/kg/Tag Tagraxofusp hinsichtlich des Tumoransprechens auswertbare Daten vorlagen. Zwischen dem 29. August 2016 und dem 26. Oktober 2016 erfolgten keine weiteren Einschlüsse von Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie. Alle Patientinnen und Patienten mit BPDCN (Erstlinie) ab dem 26. Oktober 2016 bis zum 17. März 2017 wurden (überwiegend) rückwirkend in Stufe 3 als pivotale Kohorte eingeschlossen.



#### Studiendesign

o Stichprobengröße

Die geplante Stichprobengröße der gesamten Studie STML-401-0114 wurde von etwa 40 bis 50 auf etwa 70 Patientinnen und Patienten mit BPDCN (Erstlinie oder R/R) erhöht. Mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie sollten in Stufe 3 eingeschlossen werden.

#### Endpunkte

Der primäre Endpunkt für Stufe 3 wurde als CRR (CR/CRi/CRc) definiert. In Amendment
 10 wurde die Definition nochmals verändert.

#### Endpunkterhebungen

o Tumormessungen

Das Protokoll wurde insofern korrigiert, dass die Untersuchung der Erkrankung der Lymphknoten sowie von viszeralen Erkrankungen nicht anhand der Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (siehe Protokollamendment 8) [2], sondern anhand der Kriterien gemäß Cheson et al. (2007) [1] erfolgen sollte.

#### Endpunktauswertungen

Stammzelltransplantationen (SZT)

Der Endpunkt Rate der SZT wurde, als Anteil der Personen, die für eine SZT in Frage kamen und eine SZT erhielten, erstmals definiert. Personen konnten SZT nachfolgend zu CR oder PR erhalten, daher wurden Analysen nach Responsekriterium und insgesamt geplant.

- Dauer Jegliche Komplettremission (Dauer CRj)
  Die Definition der Dauer Jeglicher Komplettremission wurde in dieser Form erstmals definiert und beschreibt die Zeit vom ersten Vorliegen einer CR/CRi/CRc (je nachdem, was zuerst auftrat) bis zum Vorliegen eines definierten Rezidivs nach CR/CRi/CRc. In den Studienunterlagen sind mehrere Endpunkte beschrieben, die alle mit "Duration of Response" bezeichnet werden, sich jedoch definitorisch unterscheiden, weshalb vorliegend eigene Bezeichnungen zur besseren Unterscheidung gewählt wurden.
- Subgruppenauswertungen
   Es wurde die Möglichkeit für Subgruppenauswertungen zur Auswertung des Einflusses von demographischen und Baseline-Charakteristika auf die CRR spezifiziert.

#### Protokollamendment 10 (27. März 2018)

Zum Zeitpunkt des Protokollamendments 10 waren die Rekrutierungen für Stufe 2 und Stufe 3 abgeschlossen. Änderungen, welche (u. a. die Rekrutierung im Rahmen von) Stufe 4 betreffen, werden vorliegend nicht aufgeführt. Es konnten für die Nutzenbewertung keine aktuelleren Informationen zu relevanten Patientinnen und Patienten über den 29. August 2016 (siehe Protokollamendment 9) hinaus identifiziert werden.

- Dosisunterbrechungen und -modifikationen
  - Maßnahmen bei spezifischen Toxizitäten
     Die Maßnahmen zum Umgang mit CLS und mit CLS verbundenen Symptomen wurden umfangreich angepasst.
- Endpunktauswertungen
  - CRR (primärer Endpunkt)
     Die CRR wurde nun definiert als Anteil der Personen mit CR oder CRc (zuvor inklusive CRi).



#### Protokollamendment 11 (12. Juni 2018)

Zum Zeitpunkt von Protokollamendment 11 war die Rekrutierung für die Stufen 1–3 abgeschlossen. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen identifiziert werden.

# 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 4 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der NB als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Rate der Stammzelltransplantationen (SZT)	Morbidität	Ja	Ergänzend
Endpunkte zum Tumoransprechen (Morbidität)			
Komplettremissionsrate (CRR = CR/CRc) 1) Dauer CR/CRc Komplettremission (CR)	Morbidität	Ja Ja Nein	Nein Nein Ergänzend
Progressionsfreies Überleben (PFS)	1	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende UE UE von besonderem Interesse (AESI)	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> CRR wurde in dieser Form mit Protokollamendment 9 als primärer Endpunkt von Stufe 3 definiert.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CR: Komplettremission; CRc: Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie; CRR: Komplettremissionsrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

#### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

#### Beschreibung

In der Studie STML-401-0114 war OS definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion mit Tagraxofusp im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost to Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (in Person oder telefonisch) zensiert.



# Erhebungszeitpunkte:

Eindeutige Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden. Auf Grundlage der Definition von OS anhand des Zeitpunkts des letzten Kontaktes wird von einer kontinuierlichen Erfassung bis zur Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach der letzten Dosisgabe Tagraxofusp) ausgegangen. Es sollte zudem alle 90 Tage nach Behandlungsende (ggf. telefonisch) eine Überlebensnachbeobachtung erfolgen und fortgeführt werden, bis alle Messungen der primären und sekundären Endpunkte für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt waren.

Bei Behandlungsabbruch sollte der Erhebungszeitpunkt, zu dem der Abbruch durch das Prüfpersonal beschlossen wurde, als Behandlungsende (EoT) betrachtet werden und die betroffene Person mindestens für 30 Tage nach der letzten Dosisgabe Tagraxofusp bezüglich der Sicherheit (UE/SUE) nachbeobachtet werden. Zudem sollte eine Überlebensnachbeobachtung alle 90 Tage nach Behandlungsende erfolgen.

#### Auswertung:

Die Auswertung erfolgte als Ereigniszeitanalyse auf Basis der mITT-Population für den finalen Datenschnitt vom 13.03.2020.

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklarheiten ergeben sich lediglich aufgrund uneindeutiger Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus.

#### Patientenrelevanz und Validität:

Die Erhebung des Endpunkts in der Studie STML-401-0114 wird als valide erachtet. Das OS stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

#### 2.3.2 Morbidität

#### Rate der Stammzelltransplantationen (SZT)

Der Endpunkt Rate der SZT wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht ausreichend valide erachtet, jedoch aufgrund der besonderen klinischen Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Der Endpunkt wurde mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1–3, definiert.

# Operationalisierung:

#### Beschreibung

Die Rate der SZT ist definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet waren und diese erhielten. Patientinnen und Patienten konnten gemäß Protokollamendment ≥ 9 (d. h. nach Beginn der Stufen 1–3) eine SZT nachfolgend zu CR oder PR erhalten. Gemäß SAP V2.0 konnten SZT nachfolgend dem Erreichen von Kriterien,



die durch das jeweilige Prüfpersonal definiert wurden und welche gemäß Prüfpersonaleinschätzung eine SZT ermöglichen, erfolgen. Es konnten keinerlei nähere Informationen dazu identifiziert werden.

#### • Erhebungszeitpunkte:

Es konnten weder vor noch nach Protokollamendment 9 eindeutige Erhebungszeitpunkte für die SZT identifiziert werden.

#### Auswertung:

Die Auswertung erfolgte deskriptiv auf Basis der mITT-Population für den Datenschnitt vom 31.01.2018 und 13.03.2020.

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist mit folgenden Limitationen eingeschränkt nachvollziehbar. Da keine Präspezifizierung stattgefunden hat und widersprüchliche Angaben im Protokoll und SAP vorliegen, ist es möglich, dass in die Rate der SZT auch Patientinnen und Patienten eingehen konnten, die eine SZT erhalten haben, ohne zuvor ein CR/PR erreicht zu haben. Unklar ist, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine SZT nach Ermessen des Prüfpersonals infrage kamen, eine SZT erhielten. Zudem bleibt unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten in die Rate der SZT eingehen, die nach dem letzten Behandlungszyklusende eine SZT erhielten bzw. inwiefern Patientinnen und Patienten diesbezüglich standardisiert nachbeobachtet wurden. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich, weshalb unklar erscheint, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der SZT ausgewertet wurden.

#### Patientenrelevanz und Validität:

Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch bestehen im vorliegenden Fall Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung. Unter der Annahme, dass ein positiver Effekt in der Rate der SZT mit einer Heilung bzw. Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist, sollten sich entsprechende Effekte auch im Endpunkt OS widerspiegeln. Eine SZT stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [4]. Der Endpunkt Rate der SZT scheint gemäß Spezifizierung in Protokollamendment 9 nicht zwischen autologen und allogenen SZT zu differenzieren. Es liegen jedoch nicht präspezifizierte getrennte Auswertungen in den Studienunterlagen vor. Zur Durchführung einer SZT müssen mehrere Einflussfaktoren unabhängig vom Erreichen eines Ansprechens erfüllt sein, etwa ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit einer Spenderin / eines Spenders.

Die Validität des Endpunkts ist auf Basis der Erläuterungen in den Studienunterlagen und in Modul 4 des Herstellerdossiers unklar. Es ist aus dem Dossier nicht eindeutig ableitbar, aus welchen Gründen keine SZT durchgeführt wurde. Der häufigste Grund ist möglicherweise das Nichterreichen einer partiellen oder kompletten Remission. Es ist aber auch möglich, dass eine Patientin / ein Patient trotz Erreichen einer Remission aufgrund der Einschätzung des Allgemeinzustands durch das Prüfpersonal keine SZT erhielt. Ebenso ist es möglich, dass für eine Person kein/e passende/r Spender/in gefunden wurde oder dass sich eine Patientin / ein Patient aus individuellen Gründen gegen eine SZT entscheidet. Eine Übersicht über die Anzahl an



Patientinnen und Patienten, die aufgrund der jeweiligen Einflussfaktoren keine SZT erhalten haben, wurde nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird der Endpunkt Rate der SZT in der vorliegenden Operationalisierung als nicht geeignet erachtet, um Rückschlüsse auf die Effekte von Tagraxofusp zu ziehen. Daher wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, aufgrund des beschriebenen besonderen Stellenwerts im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung jedoch ergänzend im Anhang dargestellt.

# Tumoransprechen

Folgende Endpunkte betreffen das Tumoransprechen:

- Komplettremissionsrate (CRR [= CR/CRc])
  - o Dauer CR/CRc
  - o Komplettremission (CR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Da bezüglich der Operationalisierungen der (kombinierten) Endpunkte teilweise Überschneidungen vorlagen, wird vorliegend die Operationalisierung der Kriterien zum Tumoransprechen beschrieben und eine erste diesbezügliche Bewertung vorgenommen. In Tabelle 5 ist eine Übersicht zu den im Rahmen der Studie erhobenen Kriterien des Tumoransprechens innerhalb der einzelnen Kompartimente (Knochenmark, peripheres Blut, Haut, Lymphknoten sowie Milz und Leber) dargestellt.

Tabelle 5: Kriterien zum Tumoransprechen (gemäß Cheson et al., 2007 [1])

Ansprechen	Kompartiment	Kriterien zur Krankheitslast
Komplettremission Knochenmark 1)		Normalisierung des Anteils der Blasten (≤ 5 %)
(CR)	Peripheres Blut	<ul> <li>Normalisierung</li> <li>Thrombozyten ≥ 100.000/µl und</li> <li>Neutrophilenzahl (NC) ≥ 1.000/µl</li> <li>keine leukämischen Blasten</li> </ul>
	Haut <sup>2)</sup>	<ul> <li>Verschwinden aller Hautläsionen ggü. Baseline</li> <li>Keine neuen Läsionen bei Personen ohne Läsionen zu Baseline</li> </ul>
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	<ul><li>Nicht tastbar</li><li>Knötchen verschwunden</li></ul>
Komplettremission mit	Knochenmark 1)	Normalisierung des Anteils der Blasten (≤ 5 %)
minimaler residualer Hautabnormalität (CRc) <sup>3)</sup>	Peripheres Blut	<ul> <li>Normalisierung</li> <li>Thrombozyten ≥ 100.000/µl und</li> <li>NC ≥ 1.000/µl</li> <li>keine leukämischen Blasten</li> </ul>
	Haut <sup>2)</sup>	<ul> <li>Minimale residuale Hautabnormalität</li> <li>o mSWAT-Reduktion von Hautläsionen ≥ 75 % <sup>3)</sup> ggü. Baseline</li> <li>o residuale (≤ 10 % mSWAT) <sup>3)</sup> Hyperpigmentierung oder Abnormalität</li> <li>kein Hinweis auf aktive BPDCN mittels Biopsie oder keine Biopsie durchgeführt</li> </ul>



Ansprechen	Kompartiment	Kriterien zur Krankheitslast
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	<ul><li>Nicht tastbar</li><li>Knötchen verschwunden</li></ul>
Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi)	Knochenmark 1)	Normalisierung des Anteils der Blasten (≤ 5 %)
	Peripheres Blut	<ul> <li>unvollständige Erholung</li> <li>der Thrombozyten und</li> <li>der NC</li> <li>keine leukämischen Blasten</li> </ul>
	Haut <sup>2)</sup>	<ul> <li>Verschwinden aller Hautläsionen ggü. Baseline</li> <li>Keine neuen Läsionen bei Personen ohne Läsionen zu Baseline</li> </ul>
	Lymphknoten	Rückgang auf normale Größe im CT
	Milz, Leber	<ul><li>Nicht tastbar</li><li>Knötchen verschwunden</li></ul>
Partielles Ansprechen	Knochenmark 1)	Blastenreduktion um ≥ 50 % auf 5–25 %
(PR)	Peripheres Blut	<ul> <li>Normalisierung</li> <li>Thrombozyten ≥ 100.000/μl und</li> <li>NC ≥ 1.000/μl</li> </ul>
	Haut <sup>2)</sup>	<ul> <li>50 bis &lt; 100 % Verschwinden aller Hautläsionen ggü. Baseline</li> <li>Keine neuen Läsionen bei Personen ohne Läsionen zu Baseline</li> </ul>
	Lymphknoten	<ul> <li>≥ 50 % Rückgang der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) von bis zu 6 größten dominierenden Knoten</li> <li>keine Vergrößerung anderer Knoten</li> </ul>
	Milz, Leber	<ul> <li>≥ 50 % Rückgang der SPD der Knoten (für einzelne Knoten des größten diagonalen Durchmessers)</li> <li>keine Vergrößerung der Leber oder Milz</li> </ul>
Stabile Erkrankung (SD)	k. A.	<ul> <li>Nichterreichung mindestens einer PR</li> <li>kein Hinweis auf eine Progression für mindestens 8 Wochen</li> </ul>
Rezidiv nach Jeglicher Komplettremission (CRj = CR/CRi/CRc) 4)	Knochenmark 1)	<ul> <li>&gt; 5 % Blasten (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspiration ≥ 1 Woche später erforderlich)</li> </ul>
	Peripheres Blut	Leukämische Blasten vorhanden
	Haut 2)	Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50 % des Ausgangsscores
	Lymphknoten	<ul> <li>neue Läsion/en von &gt; 1,5 cm in jeder Achse</li> <li>≥ 50 % Zunahme vom Nadir der SPD um mehr als einen Knoten oder ≥ 50 % Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens &gt; 1 cm in der kurzen Achse</li> </ul>
	Milz, Leber	• > 50 % Zunahme vom Nadir der SPD aller bisherigen Läsionen



Ansprechen	Kompartiment	Kriterien zur Krankheitslast
Rezidiv nach PR	Knochenmark 1)	<ul> <li>≥ 25 % Blasten (wenn keine peripheren Blasten vorhanden, Bestätigung durch Knochenmarkaspiration ≥ 1 Woche später erforderlich)</li> </ul>
	Peripheres Blut	• k. A.
	Haut 2)	<ul> <li>Zunahme des Hautscores größer als die Summe von Nadir plus 50 % des Ausgangsscores</li> </ul>
	Lymphknoten	<ul> <li>neue Läsion/en von &gt; 1,5 cm in jeder Achse</li> <li>≥ 50 % Zunahme vom Nadir der SPD um mehr als einen Knoten oder ≥ 50 % Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens &gt; 1 cm in der kurzen Achse</li> </ul>
	Milz, Leber	• > 50 % Zunahme vom Nadir der SPD aller bisherigen Läsionen
Krankheitsprogression (PD)	Knochenmark 1)	<ul><li>&gt; 5 % Blasten</li><li>≥ 50 % Blastenzunahme ggü. Baseline</li></ul>
	Peripheres Blut	<ul> <li>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</li> <li>≥ 50 % Reduktion der Höchstzahl an         Thrombozyten oder Granulozyten während der         Remission</li> <li>Verringerung der Hämoglobinkonzentration um         mindestens 2 g/dL</li> <li>Transfusionsabhängigkeit</li> </ul>
	Haut 2)	<ul> <li>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</li> <li>○ ≥ 25 % Zunahme der kutanen Krankheitslast vom Ausgangswert</li> <li>Neue Tumoren bei Patientinnen und Patienten ohne Tumoren zu Baseline</li> </ul>
	Lymphknoten	<ul> <li>neue Läsion/en von &gt; 1,5 cm in jeder Achse</li> <li>≥ 50 % Zunahme vom Nadir der SPD um mehr als einen Knoten oder ≥ 50 % Zunahme vom Nadir des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens &gt; 1 cm in der kurzen Achse</li> </ul>
	Milz, Leber	• > 50 % Zunahme vom Nadir der SPD aller bisherigen Läsionen

<sup>1)</sup> In einem Setting, in dem sich die Blastenpopulation bei der Knochenmarksbewertung mittels Durchflusszytometrie oder einer anderen molekularen Methodik veränderte ohne einen ähnlichen Grad an Änderung des Anteils der morphologischen Blasten, sollte der morphologische Prozentsatz zur Bestimmung von Ansprechen/Progression verwendet werden.

Abkürzungen: BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CR: Komplettremission; CRc: Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie; CRi: Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung; CRj: Jegliche Komplettremission; CT: Computertomographie; k. A.: keine Angabe; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; NC: absolute Neutrophilenzahl; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SPD: Summe der Produkte der größten Durchmesser.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Die prozentuale Reduktion oder Zunahme der Hauterkrankung wurde unter Verwendung des Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) berechnet. Die Nutzung des mSWAT wurde erst mit Protokollamendment 7 (11. August 2015), d. h. nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufe 2–3, zu jeder Hautmessung erforderlich).

<sup>3)</sup> Spezifische Angaben zu prozentualen Änderungen des mSWAT-Score entstammen Modul 4 und konnten in den Studienprotokollen nicht identifiziert werden.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Das Ansprechen CRc wurde erstmals in Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) definiert. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Stufen 1–2 bereits begonnen.



Die jeweilige Krankheitslast einzelner Kompartimente wurde anhand des folgenden Vorgehens bzw. mithilfe folgender Instrumente erhoben:

#### Knochenmark:

Knochenmarksproben wurden mithilfe von Knochenmarkaspiration und ggf. -biopsien erhoben. Es konnte nicht identifiziert werden, wovon die Durchführung von Biopsien abhängig war.

#### • Peripheres Blut:

Zur Bestimmung des Tumoransprechens des peripheren Blutes wurden Blutproben entnommen.

#### Haut:

Die Haut der Patientinnen und Patienten wurde auf ihre Krankheitslast untersucht und bei Patientinnen und Patienten mit Hautinvolvierung anhand von Fotographien und ggf. Biopsien (s. u.) erfasst. Inwiefern das Messvorgehen zur Hautuntersuchung zu welcher Zeit standardisiert und zwischen allen Stufen vergleichbar war (insbesondere vor Protokollamendment 8, s. u.), konnte nicht für die gesamte Studienlaufzeit identifiziert werden. Ab Protokollamendment 7 (11. August 2015), d. h. nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3, war die Nutzung des mSWAT zu jeder Hautmessung erforderlich. Zuvor wurde der mSWAT im Zusammenhang mit den Ansprechkriterien bereits erwähnt, jedoch scheinen keinerlei diesbezügliche Erhebungen spezifiziert worden zu sein. Außerdem wurde mit Protokollamendment 7 die Biopsieanweisung des mSWAT für Fälle einer substantiellen Reduktion von Hautläsionen aufgenommen. Diese besagt, dass eine Biopsie einer repräsentativen Hautfläche erfolgen soll, wenn Fragen bezüglich einer residualen Erkrankung (d. h. persistierende Erythema oder Pigmentänderungen) aufkommen, wenn andernfalls ein CR vorliegen würde [7].

Das mSWAT dient der Fremdbeurteilung der kutanen Erkrankungslast und repräsentiert einen gewichteten Score aller Hautveränderungen (Patches, Plaques und Tumoren) auf der Körperoberfläche einer Patientin bzw. eines Patienten [7]. Das Instrument berücksichtigt unterschiedliche Gewichtungsfaktoren für die Erscheinungsformen Patches (einfach), Plaques (zweifach) und Tumoren (vierfach) und wurde als Weiterentwicklung des Severity Weighted Assessment Tools (SWAT) konzipiert [12]. Hierzu wurde die gesamte Körperoberfläche in 12 Areale geteilt, denen Prozentanteile entsprechend der Größe der Hautfläche zugeordnet wurden (bspw. Kopf = 7 %, Nacken = 2 %, Beine = 14 %, usw.). Zudem wurde der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor) ein Gewicht zugeordnet, um die Schwere der Hautveränderung abzubilden (s. o.). Kriterien zum Tumoransprechen der Haut können Tabelle 5 entnommen werden. Diese mussten jedoch in Verbindung mit der jeweiligen Kriterienerfüllung bzgl. der anderen aufgeführten Kompartimente auftreten, um innerhalb der Studie STML-401-0114 einem Tumoransprechen (z. B. CR oder CRc) zu entsprechen.

• Lymphknoten, Milz, Leber und andere Viszera

Bis zu 6 der größten dominanten Knoten oder knotenartigen Massen sollten zu Baseline als Indexläsionen identifiziert werden und mithilfe von radiographischen Untersuchungen auf das Ansprechen hin untersucht werden.

In Protokollamendment 8 (08. Februar 2016), d. h. nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3, wurde erstmals explizit die Untersuchungsart der Milz und Leber anhand von CT und körperlicher Untersuchung beschrieben, auch wenn seit Protokollamendment 4, d. h. vor erstem Patienteneinschluss in Stufe 1, für Milz und Leber bereits Kriterien des



Tumoransprechens definiert wurden. Ab Protokollamendment 4 ist zumindest beschrieben, dass CT-Scans bzgl. des Tumoransprechens zu Baseline den ganzen Körper betreffen sollten und im weiteren Studienverlauf nur Indexläsionen untersucht werden sollten. Zu körperlichen Untersuchungen ließen sich hinsichtlich des Tumoransprechens keine vorherigen (d. h. vor Protokollamendment 8) expliziten Angaben identifizieren, auch wenn die Ansprechkriterien von Milz und Leber "Nicht tastbar" eine körperliche Untersuchung implizieren. Ab Protokollamendment 8 wird eine körperliche Untersuchung der Lymphknoten, Milz, Leber und andere Viszera genannt, jedoch liegen keine weiteren diesbezüglichen Spezifizierungen vor.

Mit Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) wurde während Stufe 2 und vor Beginn von Stufe 3 eine größere Standardisierung des Messvorgehens zum Tumoransprechen hinsichtlich Knochenmarkaspiration, Hautmessungen und Messungen des peripheren Blutes erklärt. Zuvor war das Vorgehen teilweise nicht ersichtlich. Dabei wurde nun u. a. auf das separate Fotographie-Manual (bzgl. Hautmessungen) [im Dossier nicht vorliegend], das separate mSWAT-Manual (bzgl. Hautmessungen) [im Dossier nicht vorliegend] sowie die Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (Version 1.1, Eisenhauer et al., 2009) (bzgl. CT-Messungen) verwiesen. Mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1–3, wurde definiert, dass die CT-Messungen nicht anhand der Response Evaluation Criteria for Solid Tumors [2], sondern anhand der Kriterien gemäß Cheson et al. (2007) [1] erfolgen sollten.

Ab Protokollamendment 7 (11. August 2015), d. h. nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3, wurde das Independent Review Committee (IRC) zum Überprüfen und Adjudizieren der vom Prüfpersonal berichteten Messungen zum Ansprechen eingerichtet, sodass Einschätzungen des Tumoransprechens gemäß Prüfpersonal und gemäß IRC geplant wurden. Mit Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) wurde nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3 der Adjudikationsprozess des IRC für das Tumoransprechen anhand eines Manuals [im Dossier nicht vorliegend] spezifiziert. Mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) wurde insgesamt spezifiziert, dass im Rahmen der primären Analyse das Tumoransprechen gemäß Prüfpersonal analysiert wird, während das Tumoransprechen gemäß IRC supportiv ausgewertet werden sollte.

Die Erhebungszeitpunkte des Tumoransprechens anhand der einzelnen Kompartimente sind in Tabelle 6 dargestellt, wobei ab 6 Zyklen Behandlungsdauer die Genehmigung des medizinischen Monitors zum Erhalt weiterer Zyklen (siehe Tabelle 3) und demnach zur Durchführung entsprechender Erhebungszeitpunkte ab Zyklus 6 vorliegen musste. Eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht spezifiziert. Hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte ist zu berücksichtigen, dass in den Studienunterlagen teilweise widersprüchliche Informationen zu den Erhebungszeitpunkten vorliegen. Insbesondere die Angaben zu Erhebungszeitpunkten des Tumoransprechens des peripheren Blutes wurden im Studienprotokoll nicht konsistent beschrieben, sodass u.a. eine stringente Erhebung des peripheren Blutes zum jeweiligen stufenbezogenen Screening, aber auch die Protokollversionen über hinweg Erhebungszeitpunkte zum peripheren Blut insgesamt nicht vollends sichergestellt scheinen. Erhebungszeitpunkten aus den Tabelle 6 sollte während Überlebensnachbeobachtung bei Patientinnen und Patienten mit PR/CR zu Behandlungsende eine Nachbeobachtung zum Status des Tumoransprechens bzw. der Krankheitsprogression alle 90 Tage nach Behandlungsende erfolgen und fortgeführt werden, bis alle Messungen der primären und sekundären Endpunkte für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt waren. Es liegen dazu keine eindeutigen Informationen bezüglich der etwaigen Erfassung des Tumoransprechens / der



Krankheitsprogression, bspw. zum Untersuchungsort (d. h. z. B. Studienzentrum oder telefonisch) und zu Untersuchungsmitteln (d. h. z. B. Laboruntersuchungen oder Abfrage von studienfremden Untersuchungsnachweisen) während der Überlebensnachbeobachtung vor. Es erscheint unklar, ob, inwiefern und ab welcher Protokollversion welche Patientengruppen während der Überlebensnachbeobachtung diesbezüglich und ggf. standardisiert untersucht wurden sowie in welche Endpunktauswertungen diese Ergebnisse nach dem letzten Zyklusbzw. Behandlungsende eingingen. Sichergestellt erscheint die Berücksichtigung lediglich im Endpunkt Dauer CR/CRc.

Bei Behandlungsabbruch sollte der Erhebungszeitpunkt, zu welchem der Abbruch durch das Prüfpersonal beschlossen wurde, als Behandlungsende (EoT) betrachtet werden. Wenn Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs CR/PR aufwiesen, so sollten bis Protokollamendment 8 (08. Februar 2016), d. h. nach Beginn von Stufe 1–2, Untersuchungen zum Tumorstatus (siehe Tabelle 6) regelhaft erfolgen, bis ein Nachweis für ein Rezidiv oder Progress gemäß Prüfpersonal vorlag. Mit Protokollamendment 8 gab es eine weitere Spezifizierung, dass Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs CR/PR aufwiesen, alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis 6 Monate nach dem ersten Behandlungstag (Zyklus 1) und dann alle 90 Tage bezüglich des Tumorstatus untersucht werden sollten, bis gemäß Prüfpersonal ein Rezidiv oder Progress vorlag. Diesbezüglich gelten analoge Einschränkungen, wie zur Überlebensnachbeobachtung ausgeführt (siehe oben).

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte des Tumoransprechens anhand der einzelnen Kompartimente

Stufe	Zyklus	Erhebung			
Knochen	Knochenmarkaspiration (± Biopsie)				
1	1 1–2	Screening (Studientag -14 bis -4) 1) Zyklusende (Studientag 21 ± 7 Tage) 2) 3)			
	≥ 3	Erhebungszeitpunkte gemäß Prüfpersonal			
2-3 4)	1 1–2	Screening (Studientag -14 bis -4) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>2) 3)</sup>			
	Bei Involvierung des Knochenmarks zu Baseline:				
	4 und 6	Zyklusende (Tag 21 $\pm$ 7 Tage) <sup>3)</sup> danach alle 3 Monate für Monat 6–12, alle 6 Monate von Monat 12–24 und anschließend alle 12 Monate <sup>5) 6)</sup>			
Periphere	Peripheres Blut				
1	1	Screening (Studientag -14 bis -4) <sup>1)</sup> Zyklusende (Studientag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup>			
	Bei Nach	weis von peripheren Blasten zu Baseline:			
	2	Zyklusende (Studientag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> danach jedes 2. Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup>			
2-3 4)	1 1–2	Screening (Studientag -14 bis -4) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup>			
	Bei Nachweis von peripheren Blasten zu Baseline:				
	4	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> danach jedes 2. Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 5)</sup>			



Stufe	Zyklus	Erhebung			
Haut (Bio	Haut (Biopsie und/oder Fotographien bei Involvierung der Haut <sup>7)</sup>				
1	1	Screening (Studientag -14 bis -4) 1) Zyklusende (Studientag 21 ± 7 Tage) 3) 8)			
	2	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 8)</sup> danach jedes 2. Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 8)</sup>			
2-3 4)	(Quantifiz erforderli	zierung anhand des mSWAT war zu jeder Hautuntersuchung in diesen Stufen ch)			
	1 1–2	Screening (Studientag -14 bis -4) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 8)</sup> danach jedes 2. Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 5) 8)</sup>			
Lymphkn	oten, Milz	r, Leber und andere Viszera - CT			
1	1	Screening (Studientag -14 bis -4) (Scan des gesamten Körpers) 1) 9)			
	2, 4	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> (Scan von Indexläsionen) danach jeden 4. Zyklus			
2-3 4) 10)	1	Screening (Studientag -14 bis -4) (Scan des gesamten Körpers) 9)			
	Bei Invol	vierung der Lymphknoten oder Viszera zu Baseline 11):			
	2, 4, 6	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> (Scan von Indexläsionen) danach jedes 4. Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3) 5)</sup> d. h. etwa alle 12 Wochen			
	Bei keiner Involvierung der Lymphknoten und Viszera zu Baseline 11):				
	2 12), 6	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> (keine eindeutigen Scanangaben) danach gemäß Prüfpersonal			
Körperlic	Körperliche Untersuchungen von Lymphknoten, Milz, Leber und anderer Viszera 13)				
1	1	Screening (Studientag -14 bis -4) Präbehandlung (Studientag -1 bis 0) Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) 3)			
	≥ 2	Tag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> Behandlungsende			
2-3 4)	1–2	Screening (Studientag -14 bis -4) Präbehandlung (Studientag -1 bis 0) Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) 3)			
	≥ 3	Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> Behandlungsende			

<sup>1)</sup> Nach der Screeninguntersuchung sollten alle folgenden Untersuchungen in Stufe 1 nur erfolgen, bis gemäß Prüfpersonal der Nachweis eines Rezidivs oder Progresses vorlag.

<sup>2)</sup> Wenn die Knochenmarkaspiration zum Zyklusende 1 leer, hypozellulär oder inadäquat war, sollte die Untersuchung innerhalb von 7 Tagen (± 7 Tage) wiederholt werden, um das Ansprechen zu dokumentieren.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Mit Protokollamendment 7 (11. August 2015) wurde nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3 der Zeitpunkt des jeweiligen Zyklusendes von Tag 21 ± 3 Tage auf Tag 21 ± 7 Tage geändert.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Ab Protokollamendment 8, d. h. nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3, wurde spezifiziert, dass jegliche zum Screening positiv identifizierte Erkrankungsstelle während der Studie in jeder folgenden Erhebung zum Tumoransprechen untersucht werden musste, auch wenn die Erkrankung nach dem Screening verschwunden war. Stellen



ohne Erkrankungsnachweis zum Screening mussten nicht nachbeobachtet werden, sofern kein Nachweis einer Krankheitsprogression vorlag.

5) Bis Nachweis eines Rezidivs oder Progresses

- 6) Bis Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) erfolgte in Stufe 2 die Erhebung ab Zyklusende 6 gemäß Einschätzung des Prüfpersonals.
- <sup>7)</sup> Mit Protokollamendment 7 (11. August 2015) wurde nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3 die Quantifizierung anhand des mSWAT zu jeder Hautuntersuchung eingeführt.
- 8) Mit Protokollamendment 7 (11. August 2015) wurde nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3 spezifiziert, dass Tumormessungen der Haut auch am jeweiligen Zyklusende stattfinden sollten, wenn die Personen weniger als 5 Infusionen Tagraxofusp während des Zyklus erhalten hatten.

<sup>9)</sup> Der ganze Körper war spezifiziert als Brustkorb, Abdomen und Becken.

- 10) In Stufe 2 waren ab Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) weniger Scans erlaubt, sofern dieses durch lokale Vorgaben nötig war. Ggf. musste dies mit dem medizinischen Monitor rückgesprochen werden.
- 11) Mit Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) wurde nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3 die dargestellte Regelung spezifiziert. Bis Protokollamendment 8 erhielten alle Patientinnen und Patienten in Stufe 2 CT-Scans zu Baseline, zum Zyklusende 2, 4 und darauffolgend zu jedem 4. Zyklus.

<sup>12)</sup> Ggf. zur Zeit der Progression, wenn diese vor Zyklusende 2 auftrat.

13) Vorliegend sind alle körperlichen Untersuchungen im Rahmen der Studienplanung aufgeführt. Abgesehen von der Screeninguntersuchung ab Protokollamendment 8, d. h. nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3, konnte nicht identifiziert werden, ob und ggf. welche dieser körperlichen Untersuchungen der Untersuchung des Tumoransprechens dienen sollten und ob diese ggf. zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten variierten.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool.

#### Bewertung

Die Ansprechkriterien (Tabelle 5) kombinieren größtenteils (bis auf SD und Rezidiv nach PR) das jeweilige Ansprechen der Kompartimente Knochenmark, peripheres Blut, Haut, Lymphknoten sowie Milz und Leber. Die Operationalisierungen erscheinen nur teilweise nachvollziehbar.

Bezüglich der Kompartimente ergeben sich teilweise Unklarheiten, insbesondere was den Grad der Standardisierung diesbezüglicher Untersuchungen vor Protokollamendment 8 (08. Februar 2016), d. h. nach Beginn der Stufen 1-2 und vor Beginn von Stufe 3, anbelangt. Demnach bleibt offen, wie ausgeprägt diesbezügliche Unterschiede zwischen Stufe 1 und 2 gegenüber Stufe 3 waren. Spezifische Unklarheiten betreffen die Messungen der Haut, der Lymphknoten sowie der Milz und Leber. Bezüglich der Hautmessungen wird beschrieben, dass ab Protokollamendment 7 (11. August 2015), d. h. nach Beginn der Stufe 1 und vor Beginn von Stufe 2, die Nutzung des mSWAT zu jeder Hautmessung erforderlich (siehe Kapitel 2.2 Protokolländerungen) wurde. Da die prozentuale Reduktion oder Zunahme einer etwaigen Hauterkrankung unter Verwendung des mSWAT berechnet werden sollte, erscheint unklar, inwiefern die Messung der Krankheitslast der Haut von Patientinnen und Patienten in Stufe 1 vor Protokollamendment 7 vom späteren Vorgehen abwich. Etwaige Abweichungen betreffen jedoch nur eine geringe Personenanzahl (n = 3). Hinsichtlich der Messungen der Lymphknoten sowie viszeraler Erkrankungen wird in Protokollamendment 9 (08. Februar 2017, d. h. nach Beginn der Stufen 1-3) beschrieben, dass anders als in Protokollamendment 8 (08. Februar 2016, zu diesem Zeitpunkt nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3) festgelegt, CT-Messungen nicht mithilfe der Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (Version 1.1, Eisenhauer et al., 2009; [2]) sondern anhand der Kriterien gemäß Cheson et al. (2007) erfolgen sollte [1]. Unklar bleibt diesbezüglich insbesondere, inwiefern vor Protokollamendment 8 verfahren wurde und inwiefern Unterschiede zwischen den Erhebungen in der Zeit vor und nach Protokollamendment 9 gegeben waren, da in den Studienunterlagen eine Korrektur - nicht eine Änderung - beschrieben wurde. Bezüglich der Messungen der Lymphknoten, Milz, Leber und anderer Viszera erscheinen die Angaben zum Vorgehen in den Studienunterlagen insgesamt vage. Auch ob, inwiefern und welche körperlichen Untersuchungen (abgesehen von der Screeninguntersuchung ab Protokollamendment 8) der Überprüfung des Tumoransprechens dienten, geht nicht eindeutig aus den Studienunterlagen



hervor, auch wenn bspw. die Komplettremission (CR) zu Milz und Leber diese jeweils als "nicht tastbar" vorsieht (siehe Tabelle 5).

Eine Betrachtung der Erhebungszeitpunkte aller Kompartimente (siehe Tabelle 6) verdeutlicht, dass diese insgesamt heterogen sind und teilweise widersprüchliche Informationen vorliegen (siehe Fußnote 4 in Tabelle 6). Es ist u. a. anzumerken, dass zu Behandlungsende keine Untersuchung der Kompartimente regelhaft beschrieben obwohl weitere Tumorkrankheitslastbeobachtungen im Rahmen der Überlebensnachbeobachtung an ein CR/PR zu Behandlungsende geknüpft waren. Zudem bleibt ungeklärt, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien eines jeweiligen Tumoransprechens (z. B. CR, CRc, etc.) entsprechen mussten, um das jeweilige Tumoransprechen zu erfüllen, da nur eine geringe Anzahl an gleichzeitigen Erhebungen der Krankheitslasten aller Kompartimente identifiziert werden konnte. Außerdem ergeben sich Unklarheiten bezüglich der Erfassung mancher Ansprechkriterien (siehe Tabelle 5), da aus den Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 6) hervorgeht, dass bspw. eine Knochenmarkaspiration in Stufe 1 ab Zyklusende 2 gemäß Prüfpersonal erfolgte und in den Stufen 2-3 ab Zyklusende 2 nur, sofern eine Involvierung des Knochenmarks zu Baseline gegeben war. Inwiefern bei Personen ohne Involvierung des Knochenmarks zu Baseline ein etwaig erhöhter Blastenanteil (bspw. von ≤ 5 % Blasten) ab Zyklus 2 erfasst wurde, erscheint unklar. Ähnlich verhält es sich zum Kompartiment peripheres Blut (siehe Tabelle 6), wozu (abhängig von der jeweiligen Stufe) spätestens ab Zyklusende 2 keine Spezifizierung von Folgeuntersuchungen bei fehlender Krankheitslast zu Baseline vorzuliegen scheint. Obwohl Protokollamendment 8 (d. h. nach Beginn der Stufen 1-2 und vor Beginn von Stufe 3) mit einer höheren Standardisierung des Messvorgehens einherzugehen schien (s. o.), scheint sowohl der Hinweis, dass "jegliche zum Screening positiv identifizierte Erkrankungsstelle während der Studie in jeder folgenden Erhebung zum Tumoransprechen untersucht werden musste, auch wenn die Erkrankung nach dem Screening verschwunden war", als auch der Hinweis "Stellen ohne Erkrankungsnachweis zum Screening nicht nachbeobachtet werden mussten, sofern kein Nachweis einer Progression vorlag" (siehe Tabelle 6, Fußnote 4) im Widerspruch zu fast allen anderen formulierten Erhebungszeitpunktangaben (siehe Tabelle 6) zu stehen (bspw. zu "Lymphknoten, Milz, Leber und andere Viszera – CT" bei keiner Involvierung zu Baseline). Neben den generellen Unklarheiten zu den tatsächlich erfolgten Erhebungszeitpunkten während der Studie wirft letzterer Hinweis die Frage auf, ob, inwiefern und wie stringent innerhalb von Stufen sowie stufenübergreifend eine etwaige Krankheitslast eines Kompartiments, die erstmals nach Baseline auftrat, erfasst wurde.

Das Ansprechkriterium CRc war nicht zu Studienbeginn präspezifiziert. Dieses wurde erstmals mit Protokollamendment 8 (08. Februar 2016) definiert. Zu diesem Zeitpunkt war Stufe 1 abgeschlossen, Stufe 2 am Laufen und Stufe 3 hatte noch nicht begonnen. Es konnte nicht identifiziert werden, ob und inwiefern etwaige CRc vor Protokollamendment 9 nachträglich bestimmt wurden. Insgesamt erschweren umfangreiche Protokolländerungen (bspw. zu Ansprechkriterien und/oder Erhebungszeitpunkten) und unzureichende Angaben zu Stufenbeginn, Patientenersteinschluss je Stufe und jeweiliger Stufenabschluss die Bewertung der Operationalisierungen und die Einschätzung der Tragweite der Änderungen. Stufe 3 scheint davon weniger betroffen, da diese Stufe erst mit Protokollamendment 9 spezifiziert wurde, wobei zu berücksichtigen ist, dass vermutlich ein größerer Teil der Patientinnen und Patienten auch hier noch teilweise unter Protokollamendment 8 untersucht wurde, da Personen gemäß dem Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) rückwirkend ab dem 26. Oktober 2016 in Stufe 3 eingeschlossen wurden.



#### Patientenrelevanz und Validität:

Die Messungen der Kompartimente Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber basieren weitestgehend auf Laborparametern (z. B. CT, Blutproben, etc.). Diese Parameter werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Beurteilung der Krankheitslast der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt.

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz des Ansprechens für die Kompartimente Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber wird die Validität dieser Komponenten nicht eingehend beurteilt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass sich die primäre Analyse auf das Tumoransprechen gemäß Prüfpersonal stützt. Dieses kann gegenüber einer zentralisierten Einschätzung die Reliabilität mindern und die Vergleichbarkeit einschränken.

Das Ansprechen der Haut wird, bei entsprechend geeigneter und valider Operationalisierung, als patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch liegen hinsichtlich der Verwendung des mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität und Reliabilität des Instrumentes vor. Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offen bleiben. Anhand der vorliegenden Informationen wird der mSWAT als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Erkrankungslast eingeschätzt.

#### Komplettremissionsrate (CRR = CR/CRc) und Komplettremission (CR)

Der Endpunkt Komplettremissionsrate (CRR) stellt in Stufe 3 den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie STML-401-0114 dar, wurde jedoch auch für Stufe 1–2 und Stufe 1–3 ausgewertet. Der Endpunkt wurde in dieser Form (CR/CRc) mit Protokollamendment 9 spezifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass vorliegend kein kuratives Anwendungsgebiet vorliegt. Hinsichtlich der Operationalisierung und Bewertung der einzelnen Kompartimente (Knochenmark, Haut, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber) sei auf das Kapitel Tumoransprechen verwiesen. Die CRR wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da dieser Endpunkt auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombezug basiert und somit als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet wird. Die Komplettremission (CR) hingegen wird aufgrund ihres klinischen Stellenwertes in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung:

#### Beschreibung

Bei der CRR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der als Anteil der Patientinnen und Patienten definiert ist, die eine Komplettremission (CR) oder eine Komplettremission mit minimaler residualer Hautabnormalität (CRc) erreichten (siehe Tabelle 5). CRc und die vorliegende Definition von CRR (CR/CRc) wurden mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) nach Rekrutierungsbeginn von Stufe 3 (26. Oktober 2016) definiert. Zuvor war CRR als Rate der Personen mit CR oder CRi definiert. CR und CRc setzen sich jeweils aus spezifischen Kriterien hinsichtlich der Kompartimente zusammen (siehe Kapitel Tumoransprechen, Tabelle 5), wobei der einzige definitorische Unterschied das eingeschränkte Ansprechen des Kompartiments Haut in CRc darstellt.



# • Erhebungszeitpunkte:

Die Erhebungszeitpunkte der einzelnen Kompartimente sind im Kapitel Tumoransprechen und insbesondere in Tabelle 6 dargestellt. Diese variieren in Abhängigkeit von Kompartiment und Stufe, sodass bspw. kein gemeinsamer Erhebungszeitpunkt für alle Patientinnen und Patienten hinsichtlich aller relevanten Kompartimente in Stufe 1 vorzuliegen scheint. Zu Stufe 2–3 sollten i. d. R. alle Patientinnen und Patienten zum Zyklusende 2 hinsichtlich aller Kompartimente untersucht worden sein. Es liegen dazu abweichende Informationen in Modul 4 des Nutzendossiers vor [9], die in den Studienunterlagen jedoch nicht verifiziert werden konnten [11].

#### Auswertung:

Die Auswertung erfolgte als Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR nach Behandlungsbeginn mit Tagraxofusp auf Basis der mITT-Population für den finalen Datenschnitt vom 30.03.2020. Es konnte keine Präspezifizierung, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte, identifiziert werden und ob die Auswertungszeit bspw. die Überlebensnachbeobachtung von Personen mit CR/PR zu Behandlungsende umfassen sollte.

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist für die Studie STML-401-0114 nur teilweise nachvollziehbar. Die Bewertung und wesentliche Unklarheiten bezüglich der Kompartimente sind im Kapitel Tumoransprechen beschrieben. Dabei sei insbesondere darauf hingewiesen, dass nicht gesichert erscheint, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als solche erfasst zu werden, da in den Studienunterlagen nur eine sehr geringe Anzahl an gleichzeitigen Erhebungen aller Kompartimente identifiziert werden konnte. Zudem bestehen Zweifel hinsichtlich der Erfassung erstmals nach Baseline auftretender Krankheitslasten in den einzelnen Kompartimenten. Aus den Studienunterlagen konnte nicht eindeutig entnommen werden, inwiefern ein CR oder CRc (nur bei CRR) nach Stammzelltransplantation und/oder anderen Folgetherapien in die Endpunkte CRR und CR einflossen, jedoch ist Modul 4 zu entnehmen, dass die Komplettremission (undefiniert, ob CRR/CR oder beide) die Phase nach der Stammzelltransplantation einschloss. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist demnach zu berücksichtigen, dass bspw. potentiell eine CR auch auf eine Behandlung mit Tagraxofusp mit nachfolgender SZT und/oder Folgetherapie zurückgehen konnte. Bezüglich CRR konnte abschließend nicht identifiziert werden, ob und inwiefern etwaige CRc (als Teil der CRR-Operationalisierung), die vor Spezifizierung in Protokollamendment 9 auftraten, nachträglich bestimmt wurden.

#### Patientenrelevanz:

Eine CR kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung von CR und CRc, aus denen sich die CRR zusammensetzt, basiert überwiegend auf Laboruntersuchungen ohne Symptombezug und wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant beurteilt. Lediglich das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt, jedoch unterliegt das mSWAT erheblichen Einschränkungen hinsichtlich der Reliabilität und Validität (siehe Kapitel Tumoransprechen) und wird nur eingeschränkt in CRc berücksichtigt. Daher ist unklar, ob CRc, welches eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare



(klinische) Relevanz wie dem Erreichen eines CR zukommt. In der Gesamtschau wird der kombinierte Endpunkt CRR aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komplettremission (CR) wird aufgrund der potentiellen klinischen Bedeutung trotz überwiegend fehlender Patientenrelevanz der Kompartimentdefinitionen in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, insbesondere da CR auch das als patientenrelevant eingestufte Ansprechen der Haut beinhaltet und eine vollständige Remission aller Kompartimente darstellt.

#### Validität:

Da sich die in CRR einfließenden Ansprechkriterien CR und CRc jeweils aus spezifischen Kriterien bezüglich der Kompartimente zusammensetzen, sei diesbezüglich auf die Angaben zur Validität der einzelnen Kompartimentmessungen im Kapitel Tumoransprechen verwiesen.

#### Dauer CR/CRc

Der Endpunkt Dauer CR/CRc wird in der Nutzenbewertung aufgrund nichtgegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt Dauer CR/CRc wurde in den Protokollen nicht eindeutig präspezifiziert, jedoch konnte die Definition (s. u.) im SAP (17. November 2017) identifiziert werden.

#### Operationalisierung:

#### Beschreibung

Die Dauer CR/CRc war definiert als Zeit von der Erfüllung der Kriterien einer CR oder einer CRc (je nachdem, was zuerst aufgezeichnet wurde) bis zum Datum, wenn die Kriterien eines Rezidivs nach einer CR/CRc zutrafen. Dieses umfasste das Auftreten einer Progression oder eines Rezidivs. Sollte eine Krankheitsprogression (PD) oder eine Krankheitsstabilität (SD) einer CR/CRc gefolgt sein und kein Anzeichen dafür vorgelegen haben, dass das Ansprechen zu einem CR/CRc zurückkehren würde, so endete die Dauer CR/CRc bei der ersten Reduktion des Ansprechens unter CR/CRc. Sollte ein CRi einem CR/CRc gefolgt sein, so wurde dieses nicht als Nachweis eines Rezidivs gewertet. Für Patientinnen und Patienten, die nach einer Komplettremission (CR/CRc) eine Stammzelltransplantation erhielten, umfasste die Dauer CR/CRc die Zeit bis zum Krankheitsrückfall nach der Transplantation. Patientinnen und Patienten, die zum Datenschnitt Lost to Follow-up waren oder nach Komplettremission (CR/CRc) kein Rezidiv entwickelten, wurden entweder zum Datum der letzten Studienmedikationsgabe oder zum Datum der letzten Beurteilung vor dem Datenschnitt zensiert.

#### Patientenrelevanz:

Die Dauer CR/CRc umfasst die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRc) bis zum Auftreten einer Progression / eines Rezidivs. Laut Präspezifizierung erscheint unklar, wie und ob Personen erfasst wurden, die zu irgendeinem Zeitpunkt verstorben sind. Inwiefern der Endpunkt also eine Kombination aus Mortalität und Morbiditätsendpunkten darstellt, bleibt offen.

Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens einer Progression / eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf CT- und Laboruntersuchungen. Es erfolgte nur eine indirekte (mSWAT) zeitgleiche Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen (vgl. Kapitel Komplettremission). Beim vorliegenden Anwendungsgebiet und der zu bewertenden Therapie mit Tagraxofusp erscheint zudem fraglich, ob ein kurativer



Ansatz vorliegt. Die Patientenrelevanz einer Progression / eines Rezidivs (also ein Wiederauftreten der klinisch pathologischen Krankheitsparameter) nach Ansprechen gemäß CR/CRc wird daher in der vorliegenden Operationalisierung und dem zugehörigem Krankheitskontext als nicht gegeben bewertet. In der Gesamtschau wird somit der Endpunkt Dauer Komplettremission als nicht patientenrelevant erachtet.

# Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nichtgegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wurde mit Protokollamendment 7 (11. August 2015), d. h. nach Beginn der Stufe 1 und vor Einschluss von Patientinnen und Patienten in Stufe 2–3, explizit definiert.

# Operationalisierung:

### Beschreibung

Das PFS wurde definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftrat). Bei Personen, die eine SZT erhielten, umfasste PFS die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression aufwiesen und noch am Leben waren, wurden zum Datum der letzten Behandlung vor dem Datenschnitt zensiert. Wenn Patientinnen und Patienten eine andere Krebstherapie (mit Ausnahme der SZT) erhielten, wurden sie spätestens entweder zum Datum der letzten Tagraxofusp-Behandlung oder zum Datum der letzten aufgezeichneten Untersuchung vor Beginn der neuen Therapie zensiert.

#### Patientenrelevanz:

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Morbiditätsendpunkten, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte überwiegend anhand bildgebender Verfahren und Laborparameter. Es geht aus der Operationalisierung nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progresse oder auch Rezidive erfasst wurden. In der Definition der Ansprechkriterien gemäß Cheson et al. (2007) werden Krankheitsprogression und Rezidive zusammengefasst [1]. Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Zusammenfassend wird PFS als nicht patientenrelevant bewertet.

#### 2.3.3 Lebensqualität

Im Rahmen der Studie STML-401-0114 wurden keine Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhoben.



#### 2.3.4 Sicherheit

# **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Der Endpunkt UE wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

#### Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion auftraten, unabhängig von deren Zusammenhang mit der Studienmedikation. Dazu zählten auch Ereignisse und Erkrankungen, die zu Baseline auftraten und sich in der Intensität (um mindestens ein CTCAE-Grad) verschlechterten. Zudem sollte jegliches bekannte unerwünschte Ereignis, welches nach der UE-Berichterstattungszeit (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftrat, als UE berichtet werden, sofern es gemäß Prüfpersonal in Zusammenhang mit der Tagraxofuspgabe stand. Die erfassten Verschlechterungen konnten auch Symptome und Anzeichen der BPDCN darstellen, jedoch sollte eine Krankheitsprogression (anhand Laborparametern wie der Knochenmarkaspiration bestimmt), die nicht mit einer Verschlechterung von Anzeichen und/oder Symptomen einherging, nicht als UE dokumentiert werden. Im Fall von Verletzungen oder Unfällen, zu denen eine medizinische Ursache bekannt war, sollten beide Ereignisse, die medizinische Ursache (bspw. Schwindel) und das resultierende Ereignis (bspw. Hüftfraktur aufgrund eines Sturzes), als 2 unterschiedliche UE erfasst werden. UE umfassten weiterhin, jedoch nicht ausschließlich:

- Auffälligkeiten bei physiologischen Testungen und körperlichen Untersuchungen, welche eine klinische Intervention oder weitere Untersuchungen bedurften,
- Auffälligkeiten von Laborparametern, die eines der folgenden Ereignisse darstellten:
  - o Testergebnis verbunden mit diesbezüglichen Symptomen
  - Testergebnis, welches eine weitere diagnostische Testung oder eine medizinische/chirurgische Intervention bedurfte
  - Testergebnis, das zu einer signifikanten zusätzlichen Begleitmedikation oder anderer Therapie führte
  - o Testergebnis, das vom Prüfpersonal oder Sponsor als UE eingeschätzt wurde.

UE sollten mit dem MedDRA<sup>TM</sup>-(Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Kodierungssystem Version 13.1 (oder höher) nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) kodiert werden. Die Terminologie und Graduierung durch das Prüfpersonal sollte soweit möglich gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 4.03) erfolgen. Für den Fall, dass der Schweregrad nicht von den NCI CTCAE umfasst schien, wurde eine alternative Graduierung beschrieben, die dann angewendet werden sollte:

Mild (Grad 1): beeinflusst die gewohnte Funktionsfähigkeit der Person nicht;

Moderat (Grad 2): beeinflusst in einem gewissen Maße die gewohnte

Funktionsfähigkeit der Person;

Schwer (Grad 3): beeinflusst signifikant die gewohnte Funktionsfähigkeit der Person;

Lebensbedrohlich (Grad 4): bringt eine Person in unmittelbare Lebensgefahr;

Tod (Grad 5): führt zum Tode der Person.



Wenn UE berichtet wurden, für die potentiell redundante CTCAE-Begriffe existieren, war das Prüfpersonal dazu angehalten, die eher klinisch orientierte Terminologie zu verwenden (z. B. "Anämie" anstelle von "Verringertes Hämoglobin"). Bei einer Hypersensitivitätsreaktion oder bei dem Verdacht darauf, sollten sowohl die Hypersensitivitätsreaktion also auch einhergehende spezifische Symptome berichtet werden, sofern das Prüfpersonal die Reaktion in Verbindung stehend mit der Studienmedikation einschätzte.

# Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als SUE wurde ein UE definiert, dass mindestens einem der folgenden Kriterien bzw. Resultate entsprach:

- Führte zum Tode;
- War lebensbedrohlich (d. h. in unmittelbarer Lebensgefahr);
- Bedurfte einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung;
- Führte zu einer persistierenden oder signifikanten Behinderung/Invalidität;
- Führte zu einer kongenitalen Anomalie / einem Geburtsfehler;
- Ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis oder bedurfte einer medizinischen Intervention, um das Auftreten von einem der zuvor genannten Ereignisse zu verhindern.

Das Prüfpersonal konnte weitere UE, die bspw. die/den Betroffenen gefährdeten und nicht direkt lebensbedrohlich waren oder zur Hospitalisierung oder dem Tode führten, basierend auf ihrem medizinischen Urteilsvermögen als SUE berichten. Jegliche initiale Hospitalisierung wurde als schwerwiegend eingestuft, auch wenn diese weniger als 24 Stunden andauerte. Gleiches galt für eine Verlegung innerhalb eines Krankenhauses auf eine Intensivstation. Folgende Hospitalisierungen sollten jedoch nicht als schwerwiegend eingestuft werden:

- Hospitalisierungen oder verlängerte Hospitalisierungen in Abwesenheit ursächlicher UE:
  - Ein Krankenhausaufenthalt zur Behandlung einer präexistenten Erkrankung, die nicht mit dem Auftreten neuer UE oder mit der Verschlimmerung der Erkrankung verbunden war;
  - o Administrative Krankenhausaufenthalte (bspw. eine jährliche körperliche Untersuchung);
  - o Im Protokoll spezifizierte Krankhausaufenthalte (bspw. zur Studienmedikationsgabe);
  - Vor Studienbeginn geplante Behandlungen oder chirurgische Eingriffe;
  - o Ausschließliche Krankenhausaufnahme zur Bluttransfusion.

Eine Progression der BPDCN (inklusive Anzeichen und Symptome) sollte nur dann als SUE berichtet werden, wenn diese während der Studie oder der Sicherheitsnachbeobachtung zum Tode führte. Auch wenn PD nicht als SUE galt, konnten diesbezügliche Folgeerkrankungen (d. h. Schmerz, Thrombozytopenie) als UE oder SUE berichtet werden. Der Beginn eines SUE war definiert als Datum, zu dem die Kriterien eines SUE erstmals zutrafen, während das Ende definiert war als Datum, wenn dieses Kriterium erstmals nicht mehr gegeben war, oder mit dem Tod.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Venookklusive Erkrankungen (VOD) in Folge einer SZT sowie Veränderungen der Sehschärfe und/oder Farbwahrnehmung wurden mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1–3, als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) definiert. Schüttelfrost, Anaphylaxie und Hypersensitivitätsreaktionen, Symptomatische Hypotonie und CLS wurden vor Studieneinschluss der ersten Person im Protokoll als spezielle Toxizitäten (d. h. nicht explizit als AESI), die einer besonderen Behandlung bedurften, definiert. Erst mit dem SAP vom 17. November 2017 konnte in den vorliegenden Studienunterlagen erstmals (mit Ausnahme der



VOD und der Sehschärfe, s. o.) eine explizite Definition folgender AESI in den Studienunterlagen identifiziert werden (gemäß MedDRA Version 19):

- Überempfindlichkeit (SMQ)
- Vaskulare CLS (SMQ), basierend auf den PT Hypoalbuminämie, Verringertes Blutalbumin und Proteinurie
- Sehschärfe, basierend auf den PT Reduzierte Sehschärfe, Vorrübergehend reduzierte Sehschärfe, Abnorme Sehschärfetests
- VOD in Folge einer SZT, basierend auf den PT Pulmonale VOD und Venookklusive Lebererkrankung
- Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)

#### Erhebungszeitpunkte:

Die Erhebungszeitpunkte der UE und SUE sind in Tabelle 7 dargestellt. Diese sollten von der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe vollständig erhoben werden.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte UE und SUE

Stufe	Zyklus	Erhebung
1	1	Behandlung (Studientag 1–5) <sup>1) 2)</sup> Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> / Verzögertes Zyklusende aufgrund von Toxizität (Studientag 28 (± 7 Tage) <sup>3)</sup> und dann alle 7 Tage (± 3 Tage)
	≥2	Behandlung (Studientag 1–5) <sup>1) 2)</sup> Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> / Verzögertes Zyklusende aufgrund von Toxizität (Studientag 28 (± 7 Tage) <sup>3)</sup> und dann alle 7 Tage (± 3 Tage)
		Sicherheitsnachbeobachtung (bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe)
2–3	1–2	Behandlung (Studientag 1–5) <sup>1) 2)</sup> Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) <sup>3)</sup> / Verzögertes Zyklusende aufgrund von Toxizität (Studientag 28 (± 7 Tage) <sup>3)</sup> und dann alle 7 Tage (± 3 Tage)
	≥ 3	Behandlung (Studientag 1–5) 1) 2) Studientag 8 (± 3 Tage) und 15 (± 3 Tage) Zyklusende (Tag 21 ± 7 Tage) 3) / Verzögertes Zyklusende aufgrund von Toxizität (Studientag 28 (± 7 Tage) 3) und dann alle 7 Tage (± 3 Tage)
		Sicherheitsnachbeobachtung (bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe)
		Überlebensnachbeobachtung (alle 90 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe) 4)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die Beobachtung von UE während der Behandlung begann bereits zur Prämedikation (siehe Prämedikation in Tabelle 3), d. h. am ersten Behandlungstag vor der ersten Studienmedikationsgabe, und sollte nach jeglicher Studienmedikationsgabe mindestens 4 Stunden andauern.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Die Behandlung konnte ggf. bis zum Studien-/Zyklustag 10 verzögert werden (siehe Tabelle 3).

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Mit Protokollamendment 7 (11. August 2015) wurde während Stufe 1 und vor Beginn von Stufe 2 der Zeitpunkt des jeweiligen Zyklusendes von Tag 21 ± 3 Tage auf Tag 21 ± 7 Tage geändert.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Während der Überlebensnachbeobachtung wurden ab Protokollamendment 9 (d. h. nach Beginn der Stufen 1–3) jene Patientinnen und Patienten, die eine SZT erhielten, ausschließlich hinsichtlich venookklusiver Erkrankungen (AESI) nachbeobachtet.



#### Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt vom 30.06.2019 und den finalen Datenschnitt vom 30.03.2020.

#### Bewertung:

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Informationen im Studienprotokoll ist unklar, inwieweit bzw. wann die AESI (mit Ausnahme der VOD und der Sehschärfe, s. o.) präspezifiziert wurden und inwiefern Ergebnisse hinsichtlich der VOD in Folge einer SZT während der Überlebensnachbeobachtung ab Protokollamendment 9 in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Auch inwiefern UE, welche nach der UE-Berichterstattungszeit (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftraten und gemäß Prüfpersonal in Zusammenhang mit der Tagraxofuspgabe standen, in die Ergebnisdarstellungen eingingen, erscheint nicht klar. Es konnte nicht identifiziert werden, warum eine ausschließliche Krankenhausaufnahme zur Bluttransfusion nicht als ein SUE eingestuft wurde. Die berichteten UE konnten zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden, da diese nicht aus den Auswertungen herausgerechnet wurden.

#### Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass basierend auf der Operationalisierung die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden können und dass Laborparameter abgebildet werden können (auch unabhängig von krankheitsbedingten Ereignissen), die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass hinsichtlich der AESI nicht sichergestellt scheint, dass alle Ereignisse ab Studienbeginn gleicherweise durchgehend erfasst wurden, da dieses nicht aus den Studienprotokollen hervorgeht.

# 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 8. Dabei sind die in Kapitel 2.3.2 Tumoransprechen beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Uneindeutigkeit der Erhebungszeitpunkte in den Studienunterlagen zu berücksichtigen.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie STML-401-0114

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screen ing (Tag			ndlung 1–5)			Zyklu: udient Ta	ag 21		Sicher- heits- nach-	Über- lebens- nach-
	-14 bis -4)	Zyklu	s 1–2	Zyklı	ıs≥3	Zyklu	s 1–2	Zyklı	ıs ≥ 3	beob- ach- tung 1)	beob- ach- tung <sup>2) 3)</sup>
	Stufe 1–3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1–3	Stufe 1–3
Gesamtüberleben						Kont	inuierli	ich			
Rate der SZT 4)		k. A. <sup>5)</sup>									
Komplettremission (CR) 4)	х					X <sup>6)</sup>	Х	X 6) 7)	x <sup>7)</sup>		x 3)
Knochenmarkaspiration	х					x 6) 8)	X 8)	x <sup>6)</sup>	x 9)		



Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screen ing (Tag		Behandlung (Tag 1–5)			Zyklusende (Studientag 21 ± 7 Tage)				Sicher- heits- nach-	Über- lebens- nach-
	-14 bis -4)			Zyklus ≥ 3		Zyklus 1–2		Zyklus ≥ 3		beob- ach- tung 1)	beob- ach- tung <sup>2) 3)</sup>
	Stufe 1–3	Stufe 1	Stufe 2-3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1	Stufe 2–3	Stufe 1	Stufe 2-3	Stufe 1–3	Stufe 1–3
(± Biopsie)											
Peripheres Blut	х					x <sup>6) 10)</sup>	Х	x <sup>11)</sup>	x 12)		
Haut 13)	х					x <sup>6)</sup>	Х	X <sup>6) 14)</sup>	X 14)		
Lymphknoten, Milz, Leber und andere Viszera - CT	х					x <sup>6)15)</sup>	x <sup>15)</sup>	x <sup>6) 16)</sup>	x <sup>17)</sup>		
Sicherheit					Ko	ntinuie	rlich		•		x <sup>18)</sup>

<sup>1) 30</sup> Tage nach der letzten Dosisgabe Tagraxofusp

4) Dieser Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Es konnten weder vor noch nach Protokollamendment 9 eindeutige Erhebungszeitpunkte für die SZT identifiziert werden.

<sup>7)</sup> Erhebung variiert nach Zyklus, Kompartiment und Beteiligung der Kompartimente zu Baseline (siehe Kapitel 2.3.2 Tabelle 6)
 <sup>8)</sup> Wenn die Knochenmarkaspiration zum Zyklusende 1 leer, hypozellulär oder inadäquat war, wurde die Untersuchung innerhalb

von 7 Tagen (± 7 Tage) wiederholt, um das Ansprechen zu dokumentieren.

9) Erhebung nur bei Involvierung des Knochenmarks zu Baseline zu den Zyklusenden 4 und 6, danach alle 3 Monate für Monat 6–12, alle 6 Monate von Monat 12–24 und anschließend alle 12 Monate bis Nachweis eines Rezidivs oder Progresses.

<sup>10)</sup> Erhebung in Stufe 1 zu Zyklusende 2 nur bei Nachweis von peripheren Blasten zu Baseline.

11) Erhebung in Stufe 1 zu jedem 2. Zyklusende und nur bei Nachweis von peripheren Blasten zu Baseline.

12) Erhebung in Stufe 2–3 zu Zyklusende 4 und danach zu jedem 2. Zyklusende und nur bei Nachweis von peripheren Blasten zu Baseline

<sup>13)</sup> Biopsie und/oder Fotographien bei Involvierung der Haut. Mit Protokollamendment 7 (11. August 2015) wurde nach Beginn von Stufe 1 und vor Beginn der Stufen 2–3 die Quantifizierung anhand des mSWAT zu jeder Hautuntersuchung eingeführt.

<sup>14)</sup> Erhebung zu jedem zweiten Zyklusende (Zyklus 4, 6, etc.) bis Nachweis eines Rezidivs oder Progresses.

<sup>15)</sup> Erhebung in allen Stufen (1–3) nur zum Zyklusende 2

<sup>16)</sup> Erhebung in Stufe 1 im Zyklus 4 und danach jeden vierten Zyklus

<sup>17)</sup> Erhebung unterscheidet sich je nach Lymphknoten- bzw. Viszerabeteiligung zu Baseline (siehe Kapitel 2.3.2 Tabelle 6).

18) Ab Protokollamendment 9 (d. h. nach Beginn der Stufen 1–3) wurden während der Überlebensnachbeobachtung jene Patientinnen und Patienten, die eine SZT erhielten, (ausschließlich) hinsichtlich venookklusiver Erkrankungen (AESI) nachbeobachtet.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CR: Komplettremission; CT: Computertomographie; k. A.: keine Angabe; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; PR: Partielle Remission; SZT: Stammzelltransplantation

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Alle 90 Tage nach der letzten Dosisgabe Tagraxofusp, bis alle Messungen der primären und sekundären Endpunkte für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt waren.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Mit Protokollamendment 8 (d. h. nach Beginn der Stufen 1–2 und vor Beginn von Stufe 3) wurde spezifiziert, dass bei Patientinnen und Patienten, die bei Behandlungsabbruch eine PR oder CR aufwiesen, eine Nachbeobachtung mit Erkrankungsmessungen alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis 6 Monate nach dem ersten Behandlungstag (Zyklus 1) und dann alle 90 Tage stattfinden sollte, bis gemäß Prüfpersonal ein Rezidiv oder Progress vorlag.

<sup>6)</sup> Nach der Screeninguntersuchung sollten alle folgenden Untersuchungen in Stufe 1 nur erfolgen, bis gemäß Prüfpersonal der Nachweis eines Rezidivs oder Progresses vorlag.



## 2.4 Statistische Methoden

Der statistische Analyseplan liegt in der Version 2.0 vom 17. November 2017 vor. Es erfolgte ein Addendum Version 1.0 am 02. November 2018. Der SAP im Original (26. September 2013) sowie die SAP-Version 1.0 (28. April 2017) lagen im Dossier nicht bzw. nur unvollständig vor.

#### Analysepopulationen

Mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017) wurde erstmals die Analysepopulation zur Wirksamkeit als mITT definiert.

Modifizierte Intent-to-Treat (mITT): Alle Personen, die nach den Screeningkriterien geeignet waren und die mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten. Für Patientinnen und Patienten mit BPDCN musste auch eine Diagnose auf Basis einer zentralen pathologischen Untersuchung mit dem Ergebnis "bestätigt" oder "uneindeutig: vermutlich BPDCN" vorliegen. Die Personen wurden nach der geplanten Dosisstufe zum Zeitpunkt der Aufnahme in Gruppen eingeteilt. Alle Personen erhielten mindestens eine Dosis Tagraxofusp während der Studie.

<u>Sicherheitspopulation:</u> Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden und mindestens 1 Dosis Tagraxofusp erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Dosis in Gruppen eingeteilt.

#### **Statistische Analysen**

Die primäre Analyse der Wirksamkeit und Sicherheitsdaten der Stufe 3 und supportiv der Stufen 1 und 2 war gemäß SAP Version 2 geplant, wenn alle Patientinnen und Patienten in Stufe 3 mindestens 4 Behandlungszyklen beendet hatten, eine Krankheitsprogression erfuhren oder die Studie abgebrochen hatten, nachbeobachtet wurden bzw. die Behandlung abgebrochen hatten. Der Datenschnitt war gemäß SAP Version 2 vom 17. November 2017 für den 25. September 2017 geplant, da zu diesem Zeitpunkt alle überlebenden Patientinnen und Patienten aus Stufe 3 mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden. Es liegt keine SAP-Version vor dem 25. September 2017 vor, um zu überprüfen, inwiefern der Datenschnitt präspezifiziert wurde. Der pU gab im Dossier an, dass der dazugehörige Studienbericht für die FDA erstellt wurde.

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Das mediane Überleben inkl. 95%-KI, die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten (Studienmonat 12, 18 und 24) und die Darstellung der Überlebenskurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

#### Komplettremission (CR) und Rate der SZT

Die Endpunkte CR und Rate der SZT wurden deskriptiv ausgewertet. Konfidenzintervalle (KI) für die Rate der SZT wurden nach der Methode von Clopper-Pearson (exakte Methode) berechnet.

#### Sicherheit

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde deskriptiv ausgewertet.



#### Berücksichtigte Datenschnitte

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf den finalen Datenschnitt vom 13. März 2020 (CSR vom 18. März 2021). Da in diesem Datenschnitt nicht alle Ergebnisse enthalten sind, wurden für die Darstellung der Patientencharakteristika und der Begleitmedikation der Datenschnitt vom 31. Januar 2018 (CSR vom 10. Dezember 2018) und für die Sicherheit der Datenschnitt vom 30. Juni 2019 (kein CSR vorhanden) herangezogen (siehe Kapitel 3).

#### **Fehlende Werte**

Es wurden keine Imputationen für vollständig fehlende Werte vorgenommen. Imputationen konnten bei unvollständigen Werten (Datumsangaben) vorgenommen werden.

### Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringeren Zahl von Patientinnen und Patienten in Stufe 3 wurden vom pU für die wirksamkeitsbezogenen Endpunkte keine Subgruppenanalysen geplant bzw. durchgeführt.

Für die sicherheitsbezogenen Parameter wurden Subgruppenanalysen der Patientinnen und Patienten mit BPDCN in der Erstlinientherapie über alle Stufen hinweg durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden nur gezeigt, wenn die am geringsten bemessene Subgruppenklassifikation mindestens 10 % der Population umfasste. Im Dossier wurden keine Subgruppenanalysen für die Datenschnitte vom 30. Juni 2019 und 13. März 2020 dargestellt.

# 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie STML-401-0114 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.



# 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für die Nutzenbewertung werden nur BPDCN-Patientinnen und -Patienten (in Erstlinie) der Studie STML-401-0114 herangezogen, die Tagraxofusp in der Fl-konformen Dosierung von 12  $\mu$ g/kg/Tag in flüssiger Formulierung erhalten haben (Stufe 1-3).

Die Studie ist abgeschlossen. Informationen zum Patientenfluss der bewertungsrelevanten Studienteilnehmenden sind nachfolgend für den finalen Datenschnitt (13. März 2020) dargestellt (Tabelle 9). Zum Datenschnitt am 13. März 2020 hatten alle Patientinnen und Patienten die Studienmedikation abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch waren bei jeweils 12 von 32 Personen ein Krankheitsrezidiv / eine Krankheitsprogression oder andere Gründe. Von den 12 Personen, die "andere" als Grund für den Abbruch angegeben hatten, erhielten 11 eine SZT, 1 Person erhielt eine alternative Behandlung. Dem Studienbericht zum Datenschnitt vom 31. Januar 2018 ist zu entnehmen, dass bis dahin keine wesentlichen Protokollverletzungen vorlagen. Definitionen und entsprechende Auswertungen von wesentlichen und generellen Protokollverletzungen konnten in den Studienunterlagen zu keinem Datenschnitt identifiziert werden.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 13. März 2020)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>1)</sup>
Studienpopulationen, n (%)		
mITT	13 (100)	32 (100)
Sicherheitspopulation	13 (100)	32 (100)
Studienabbruch/Behandlungsabbruch <sup>2)</sup> , n (%)	13 (100)	32 (100)
Aufgrund von UE, n (%)	1 (7,7)	3 (9,4)
Krankheitsrezidiv/-progression, n (%)	4 (30,8)	12 (37,5)
Non-Compliance	0	0
Entscheidung des ärztlichen Personals, n (%)	3 (23,1)	4 (12,5)
Lost to Follow-up, n (%)	0	0
Abschluss von 6 Behandlungszyklen, n (%)	0	0
Studie vom Sponsor beendet, n (%)	0	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	0	1 (3,1)
Andere <sup>3)</sup> , n (%)	5 (38,5)	12 (37,5)
Tod, n (%)	k. A.	k. A.
Protokollverletzung, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer (in Tagen) (min; max)	k. A.	95,5 (2,0; 1622,0)
Mediane Nachbeobachtungsdauer 4) (in Tagen) (min; max)	k. A.	n = 29 <sup>5)</sup>
		38,7 (34,0; 53,1)

<sup>1) 3/32</sup> Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: Modifizierte Intent-to-Treat; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Eindeutige Angaben liegen hierzu nicht vor, da die Angaben gemäß Ergebnisdarstellung als "Studienabbruch" bezeichnet wurden und im Studienbericht als "Behandlungsabbruch" bezeichnet wurden. Inwiefern Studienabbruch und/oder Behandlungsabbruch gezählt wurden, geht aus den Angaben nicht hervor.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> 11 Personen, die "andere" als Grund für den Abbruch angegeben haben, erhielten eine Stammzelltransplantation (SZT), 1 Person erhielt eine alternative Behandlung.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Diese Angaben entstammen einer Ereigniszeitanalyse zur Nachbeobachtung, definiert als Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis zum letzten bekannten Datum des Überlebens vor dem Datenschnitt. Personen, die verstarben, wurden zum Todesdatum zensiert. Inwiefern die angegebene Nachbeobachtungszeit für alle Endpunkte relevant war, erscheint unklar (siehe Kapitel 2.3).

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> Zulassungskonforme Studienpopulation



Im Dossier wurden Angaben zu wesentlichen Charakteristika der vorliegend relevanten Studienpopulation nur für den Datenschnitt vom 31. Januar 2018 in der Studie STML-401-0114 vorgelegt (Tabelle 10). Zu diesem Zeitpunkt waren bereits alle Patientinnen und Patienten ebendieser Population in die Studie eingeschlossen und 2 Personen davon aus Stufe 2 befanden sich noch in der Behandlungsphase. Die mediane Behandlungsdauer für die 29 Personen, die eine zulassungskonforme Dosierung erhalten haben, betrug zum 31. Januar 2018 103,0 Tage (2,0; 927.0). Im Median waren die 29 Patientinnen und Patienten der Stufen 1-3 67.0 Jahre alt. Die überwiegende Mehrheit war männlich (79,3 %) und kaukasisch (93,1 %). Rund die Hälfte (51,7 %) hatte einen ECOG-PS von 0, d. h. war durch die Erkrankung in ihrer Aktivität nicht eingeschränkt, während die andere Hälfte (48,3 %) einen ECOG-PS von 1 aufwies mit bereits leicht eingeschränktem Aktivitätsstatus. In Stufe 3 (pivotale Kohorte) war der Anteil an Personen mit einem ECOG-PS von 1 mit 38,5 % etwas geringer. Die durchschnittliche Zeit seit der BPDCN-Diagnose betrug für die Stufen 1-3 insgesamt 1,3 Monate. Gemäß Studienbericht wurde die BPDCN-Diagnose aller 29 (bzw. 32, s. u.) Patientinnen und Patienten in Erstlinie durch ein pathologisches Zentrallabor bestätigt. Fast alle Patientinnen und Patienten der Stufe 1-3 (96,6 %) wiesen zu Baseline eine Beteiligung der Haut auf. Bei 48,3 % war das Knochenmark, bei 44,8 % die Lymphknoten, bei 24,1 % das Blut und bei 13,8 % eine viszerale Erkrankung involviert.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 31. Januar 2018, mlTT-Population)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
Alter (Jahre)		
MW (SD)	61,7 (17,2)	
Median (min; max)	65,0 (22,0; 84,0)	67,0 (22,0; 84,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	11 (84,6)	23 (79,3)
Weiblich	2 (15,4)	6 (20,7)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	89,5 (17,7)	91,1 (15,8)
Median (min; max)	83,8 (69,3; 128,2)	
Abstammung (genetisch), n (%)		
Kaukasier/weiß	13 (100)	27 (93,1)
Asiatisch	0	0
Schwarz/Afroamerikanisch	0	0
Ureinwohner/in Nordamerikas oder Alaskas	0	1 (3,4)
Ureinwohner/in Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0	0
Andere	0	1 (3,4)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	8 (61,5)	15 (51,7)
1	5 (38,5)	14 (48,3)
2	0	0
Zeit seit BPDCN-Diagnose <sup>1)</sup> (Monate)		
MW (SD)	1,0 (0,9)	1,3 (1,1)
Median (min; max)	0,8 (0; 3,1)	1,1 (0; 3,6)



Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
Haut-Involvierung (bei Diagnose), n (%) Haut als einzige Krankheitsmanifestation	6 (46,2)	13 (44,8)
Haut und andere betroffene Organe/Systeme Keine Hautbeteiligung bei Diagnose, spätere Hautbeteiligung Keine Hautbeteiligung bei Diagnose und auch später nicht	7 (53,8) 0 0	15 (51,7) 0 1 (3,4)
Organbeteiligung (bei Diagnose), n (%) Keine extramedulläre Beteiligung Leber Milz Haut Andere	8 (61,5) 0 1 (7,7) 5 (38,5) 1 (7,7)	, ,
Krankheitsausprägung zu Baseline <sup>2),3)</sup> , n (%) Hauterkrankung Knochenmarkerkrankung Periphere Bluterkrankung Lymphknotenerkrankung Viszerale Erkrankung	13 (100) 7 (53,8) 3 (23,1) 6 (46,2) 2 (15,4)	, ,

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die Zeit seit der BPDCN-Diagnose wird berechnet als Datum der Einverständniserklärung - Datum der Diagnose. Bei Personen mit fehlendem Tag der Diagnose wurde angenommen, dass die Diagnose am 1. Tag des Monats gestellt wurde. Wenn Tag und Monat fehlten, wurde angenommen, dass die Diagnose am 1. Januar gestellt wurde.

Abkürzungen: BPDCN: Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mITT: Modifizierte Intent-to-Treat; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

#### **Exposition mit der Studienmedikation**

In Stufe 1–3 betrug die mediane Exposition mit der Studienmedikation insgesamt 95,5 Tage und die mediane Anzahl an begonnenen Zyklen lag bei 5,0 (Tabelle 11). Angaben zur verabreichten Dosis, zu Dosisunterbrechungen und Dosisreduktionen lagen im finalen Datenschnitt nicht vor.

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 13. März 2020, Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 <sup>1)</sup>
Dauer der Exposition <sup>2)</sup> (in Tagen) MW (SD) Median (min; max)	k. A. k. A.	157,7 (282,9) 95,5 (2,0; 1622,0)
Anzahl an begonnenen Zyklen MW (SD) Median (min; max)	k. A. k. A.	7,7 (13,1) 5,0 (1,0; 76,0)

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Eine periphere Bluterkrankung bei Studienbeginn ist definiert als vom ärztlichen Personal festgestellter Nachweis oder das Vorhandensein von leukämischen Blasten, wenn der Patient / die Patientin nicht eine nachfolgende Bewertung des Gesamtansprechens hatte, die auf keine Anzeichen für eine Erkrankung zu Studienbeginn hindeuteten. Eine Knochenmarkserkrankung bei Studienbeginn ist definiert als durch Biopsie oder Aspiration gemessene Blastenzahl von > 5 %. Eine Hauterkrankung bei Studienbeginn ist definiert als positives Hautbiopsieergebnis oder eine mSWAT-Bewertung ungleich Null. Eine Lymphknotenerkrankung bei Studienbeginn ist definiert als Vorhandensein von Tumoren in den Lymphknoten, wenn die Postbaselinebeurteilung des Ansprechens keine Anzeichen für eine Erkrankung bei Studienbeginn erkennen lässt. Eine Erkrankung der viszeralen Masse bei Studienbeginn ist definiert als Vorhandensein von Tumoren oder krankheitsbedingten Vergrößerungen der Leber oder der Milz, bei denen die Postbaselinebeurteilung des Ansprechens keine Anzeichen für eine Erkrankung bei Studienbeginn erkennen lässt.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Ein/e Patient/in kann mehrere Ausprägungen aufweisen (Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers).



Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 <sup>1)</sup>
Mindestens eine verabreichte Dosis, n (%)		
Zyklus 1	k. A.	k. A.
Zyklus 2	k. A.	k. A.
Zyklus 3	k. A.	k. A.
Zyklus 4	k. A.	k. A.
Zyklus 5	k. A.	k. A.
Zyklus 6	k. A.	k. A.
Zyklus > 6	k. A.	k. A.
Mindestens eine Dosisunterbrechung, n 3) (%)		
Zyklus 1	k. A.	k. A.
Zyklus 2	k. A.	k. A.
Zyklus 3	k. A.	k. A.
Zyklus 4	k. A.	k. A.
Zyklus 5	k. A.	k. A.
Zyklus 6	k. A.	k. A.
Zyklus > 6	k. A.	k. A.
Mindestens eine Dosisreduktion, n 3) (%)		
Zyklus 1	k. A.	k. A.
Zyklus 2	k. A.	k. A.
Zyklus 3	k. A.	k. A.
Zyklus 4	k. A.	k. A.
Zyklus 5	k. A.	k. A.
Zyklus 6	k. A.	k. A.
Zyklus > 6	k. A.	k. A.

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

#### **Begleitmedikation**

Im Dossier wurden nur Angaben zur Begleitmedikation zum Datenschnitt vom 31. Januar 2018 in der Studie STML-401-0114 vorgelegt. Eine Übersicht über jegliche bis dahin protokollierte Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 25 % ist in Tabelle 12 zu finden.

Tabelle 12: Begleitmedikation ≥ 25 % in Stufe 3 oder Stufe 1–3; Studie STML-401-0114 (Datenschnitt 31. Januar 2018, Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)
Personen mit mindestens einer Begleitmedikation	13 (100)	29 (100)
ACE-Hemmer	4 (30,8)	9 (31,0)
Amide	2 (15,4)	8 (27,6)
Aminoalkylether	4 (30,8)	7 (24,1)
Anilide	4 (30,8)	10 (34,5)
Antazide mit Antiflatulentien	2 (15,4)	8 (27,6)
Benzoadiazepinderivate	5 (38,5)	16 (55,2)
Betablocker, selektive	5 (38,5)	10 (34,5)

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Dauer der Exposition = (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis) + 1.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Anteil an Personen, die mindestens 1 Dosis in jedem Zyklus erhalten haben.



Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29 n (%)
Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen	9 (69,2)	20 (69,0)
Kontaktlaxative	6 (46,2)	13 (44,8)
Dihydropyridinderivate	4 (30,8)	7 (24,1)
Mittel zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie	5 (38,5)	9 (31,0)
Elektrolytlösungen	11 (84,6)	26 (89,7)
Enzyme	4 (30,8)	7 (24,1)
Fluorchinolone	5 (38,5)	14 (48,3)
Cephalosporine der 4. Generation	5 (38,5)	9 (31,0)
Glucokortikoide	6 (46,2)	12 (41,4)
Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten	3 (23,1)	8 (27,6)
Heparingruppe	6 (46,2)	16 (55,2)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	6 (46,2)	11 (37,9)
Insulin und Analoga für Injektion, schnellwirkend	5 (38,5)	9 (31,0)
Magnesium	2 (15,4)	9 (31,0)
Multivitamine, rein	2 (15,4)	9 (31,0)
Natürliche Opium-Alkaloide	9 (69,2)	16 (55,2)
Nukleoside und Nukleotide exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase	7 (53,8)	17 (58,6)
Osmotisch wirkende Laxanzien	5 (38,5)	12 (41,4)
Andere Mittel für lokale orale Behandlung	5 (38,5)	10 (34,5)
Andere Antiemetika	2 (15,4)	8 (27,6)
Andere Blutprodukte	5 (38,5)	13 (44,8)
Andere Opioide	6 (46,2)	13 (44,8)
Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin	4 (30,8)	8 (27,6)
Kalium	4 (30,8)	12 (41,4)
Urikostatika	7 (53,8)	18 (62,1)
Protonenpumpinhibitoren	4 (30,8)	11 (37,9)
Serotoninantagonisten	5 (38,5)	14 (48,3)
Emollientia	6 (46,2)	13 (44,8)
Sulfonamide, rein	9 (69,2)	21 (72,4)
Triazolderivate	5 (38,5)	10 (34,5)

### **Folgetherapien**

Mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1–3, wurde zum ersten Mal die Rate an SZT als Endpunkt definiert. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine SZT erhalten hatten, wurde sowohl insgesamt als auch für den Anteil an Personen angegeben, die eine SZT nachfolgend zu CR oder PR erhielten. In den Stufen 1–3 erhielten 3 Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Tagraxofusp-Behandlung eine autologe und 15 eine allogene SZT



(davon 1 mit dosisreduzierter Konditionierung (RIC) und 1 haploidente SZT gespendet von eigener Tochter). Im finalen Datenschnitt konnte keine separate Darstellung für den Anteil an Personen mit SZT nach CR oder PR identifiziert werden. Auch wenn berichtet wurde, dass bei 1 Person ein Studienmedikationsabbruch aufgrund einer anderen Folgetherapie erfolgte, wurde diese Behandlung ursprünglich als SZT berichtet, jedoch retrospektiv als eine andere Folgetherapie bewertet (siehe Tabelle 22). Es konnte nicht identifiziert werden, ob Folgetherapien generell und andere etwaige Folgetherapien als SZT im Speziellen standardisiert erhoben und ausgewertet wurden.

Tabelle 13: Folgetherapien, Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 1)
Anteil an Personen, die eine SZT nach Abbruch erhalten haben <sup>2)</sup> , n (%) Autologe SZT	8 (61,5) 0	18 (56,3) 3 (9,4)
Allogene SZT	7 (53,8)	13 (40,6)
RIC Allogene SZT Andere 3)	1 (7,7) 0	1 (3,1) 1 (3,1)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Abkürzungen: RIC: reduced intensitiy conditioning; SZT: Stammzelltransplantation.

### 3.2 Mortalität

Für den Endpunkt "Gesamtüberleben" wird der finale Datenschnitt vom 13. März 2020 herangezogen. In der Studie STML-401-0114 verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt 62,1 % der Patientinnen und Patienten in den Stufen 1–3 (Tabelle 14). Die restlichen Patientinnen und Patienten wurden zensiert. Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor. Im Studienbericht wurde jedoch angegeben, dass diese 11 Patientinnen und Patienten zum letzten [potentiell jeweiligen] Nachbeobachtungszeitpunkt noch am Leben waren (vgl. Angaben zu Studienabbruch/Behandlungsabbruch in Tabelle 9). Zu Monat 12 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben in den Stufen 1–3 insgesamt bei 62,1 % (95%-KI: [42,1; 76,9]), zu Monat 18 bei 58,6 % (95%-KI: [38,8; 74,0] und zu Monat 24 bei 51,7 % (95%-KI: [32,5; 67,9]).

Tabelle 14: Ergebnisse zum Gesamtüberleben <sup>1)</sup> in der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020, mITT-Population)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
Todesfälle, n (%)	8 (61,5)	18 (62,1)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	5 (38,5) k. A.	11 (37,9) k. A.
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	36,3 [34,0; 38,7]	38,7 [34,0; 53,1]

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Alle Personen wurden berücksichtigt, die nach der Behandlung mit Tagraxofusp über eine SZT berichteten. D. h. dies umfasste Personen, die zur Transplantation übergeleitet wurden (N = 13), und Personen die während der Studie eine Progression hatten, die Tagraxofuspbehandlung abbrachen, eine andere Behandlung und dann eine nachfolgende SZT erhielten (N = 5).

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Die 1 SZT, die als "andere" angegeben wurde, wurde als "haploidentisch von Tochter gespendet" spezifiziert.

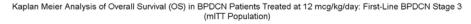


Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	18,9 [5,2; n. e.]	25,8 [9,7; 53,9]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] 3) 4)		
zu Monat 12	53,8 [24,8; 76,0]	62,1 [42,1; 76,9]
zu Monat 18	53,8 [24,8; 76,0]	58,6 [38,8; 74,0]
zu Monat 24	46,2 [19,2; 69,6]	51,7 [32,5; 67,9]

OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion mit Tagraxofusp im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost to Follow-up waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass sie noch am Leben waren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; mITT: Modifizierte Intent-to-Treat; n. e.: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben.

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für die Stufe 3 ist in Abbildung 1 und für die Stufen 1–3 in Abbildung 2 dargestellt.



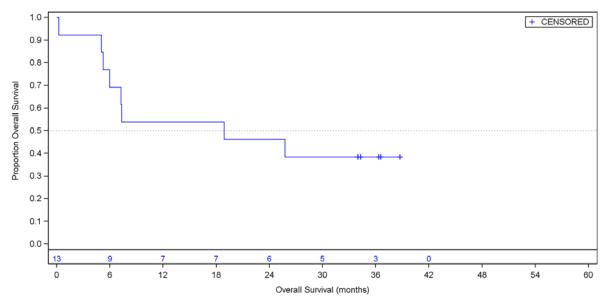


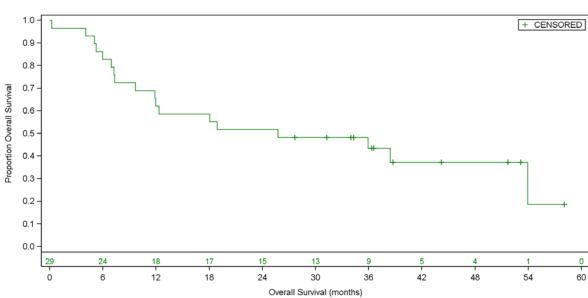
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der mlTT-Population in Stufe 3 der Studie STML-401-0114 zum Datenschnitt 13. März 2020 [11]

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Diese Angaben entstammen einer Ereigniszeitanalyse zur Nachbeobachtung, definiert als Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis zum letzten bekannten Datum des Überlebens vor dem Datenschnitt. Personen, die verstarben, wurden zum Todesdatum zensiert.

<sup>3)</sup> Berechnet mit Kaplan-Meier-Methode

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Konfidenzintervalle wurden mittels Log-log-Transformation berechnet.





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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der mITT-Population in Stufe 1–3 der Studie STML-401-0114 zum Datenschnitt 13. März 2020 [11]

#### 3.3 Morbidität

#### Komplettremission

Die Komplettremission (CR) wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Diesbezüglich wird der finale Datenschnitt vom 13. März 2020 herangezogen. Insgesamt erreichten 48,3 % der 29 Studienteilnehmenden in Stufe 1–3 eine Komplettremission (Tabelle 15). Es liegen keine Informationen zur medianen Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten bezüglich dieses Endpunktes vor.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Komplettremission (CR) in der Studie STML-401-0114 (Datenschnitt: 13. März 2020, mITT-Population)

Studie STML-401-0114	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
CR, n (%)	3 (23,1)	14 (48,3)

Abkürzungen: CR: Komplettremission; mITT: Modifizierte Intent-to-Treat.

#### Rate der SZT

Die Rate der SZT wird in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Diesbezüglich werden der Datenschnitt vom 31. Januar 2018 sowie der finale Datenschnitt vom 13. März 2020 herangezogen (siehe Tabelle 22). Da im finalen Datenschnitt Angaben für das Ansprechen vor einer SZT nicht vorliegen, wurde der Datenschnitt vom 31. Januar 2018 zusätzlich dargestellt.



# 3.4 Lebensqualität

Innerhalb der Studie STML-401-0114 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

#### 3.5 Sicherheit

Die Behandlungsdauer der Studienpopulation beträgt bis zum finalen Datenschnitt im Median 95,5 Tage (siehe Tabelle 11). Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgte kontinuierlich während der Therapie mit Tagraxofusp bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. Zudem sollte jegliches bekannte unerwünschte Ereignis, welches nach der UE-Berichterstattungszeit (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftrat, als UE berichtet werden, sofern es gemäß Prüfpersonal in Zusammenhang mit der Tagraxofuspgabe stand. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor. Für die Nutzenbewertung wurden die Daten des finalen Datenschnitts (13. März 2020) herangezogen. Für diesen Datenschnitt liegen für die Stufen 1–3 nur Ergebnisse für 32 Personen vor, von denen 3 Personen eine zulassungsfremde Dosierung von 7 µg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten haben. Eine separate Ergebnisdarstellung für Stufe 3 liegt in den Studienunterlagen nicht vor. Daher wurde der Datenschnitt vom 30. Juni 2019 zusätzlich herangezogen, da hier die zulassungskonforme Studienpopulation (N = 29) der Stufen 1–3 sowie eine separate Darstellung für Stufe 3 vorliegt.

Bis zum finalen Datenschnitt am 13. März 2020 sind bei allen Patientinnen und Patienten UE aufgetreten (Tabelle 16). Bei 87,1 % der Behandelten in Stufe 1–3 wurden UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 40,6 % SUE dokumentiert. 3 Personen (9,4 %) brachen die Therapie aufgrund von UE ab. 2 Personen brachen aufgrund eines Kapillarlecksyndroms (Grad 5 CLS bzw. CLS/Hypoalbuminämie) und 1 Person aufgrund eines akuten Nierenversagens ab.

Tabelle 16: Zusammenfassung der UE in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114	Datenschnitt 30. Juni 2019		Datenschnitt 13. März 2020	
	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 32 <sup>1)</sup> n (%)
Personen mit mindestens einem				
UE	13 (100)	29 (100)	k. A.	32 (100)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	9 (69,2)	22 (75,9)	k. A.	25 (87,1)
SUE	4 (30,8)	12 (41,4)	k. A.	13 (40,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	3 (9,4)

 $<sup>^{1)}</sup>$  3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7  $\mu$ g/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

#### **Unerwünschte Ereignisse**

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 17 dargestellt. Am häufigsten, nämlich bei über 90 % der Patientinnen und Patienten, traten UE in den SOC "Untersuchungen" und "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort"



auf. UE der SOC "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen", "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" und "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" traten bei mehr als 65 % der Studienteilnehmenden auf.

Tabelle 17: UE¹) mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114 MedDRA-Systemorganklasse	edDRA-Systemorganklasse 30. Juni 2019		Datens 13. Mäi	schnitt rz 2020
Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>2)</sup> n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (61,5)	19 (65,5)	k. A.	22 (68,8)
Anämie	3 (23,1)	7 (24,1)	k. A.	8 (25,0)
Febrile Neutropenie	3 (23,1)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Leukozytose	0	3 (10,3)	k. A.	4 (12,5)
Neutropenie	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Thrombozytopenie	5 (38,5)	14 (48,3)	k. A.	16 (50,0)
Herzerkrankungen	5 (38,5)	8 (27,6)	k. A.	11 (34,4)
Tachykardie	3 (23,1)	5 (17,2)	k. A.	6 (18,8)
Augenerkrankungen	3 (23,1)	8 (27,6)	k. A.	8 (25,0)
Verschwommenes Sehen	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (69,2)	22 (75,9)	k. A.	23 (71,9)
Obstipation	5 (38,5)	9 (31,0)	k. A.	10 (31,3)
Diarrhoe	2 (15,4)	7 (24,1)	k. A.	7 (21,9)
Dyspepsie	0	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (7,7)	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Übelkeit	5 (38,5)	15 (51,7)	k. A.	16 (50,0)
Erbrechen	3 (23,1)	5 (17,2)	k. A.	6 (18,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (92,3)	27 (93,1)	k. A.	30 (93,8)
Schmerzen an der Katheterstelle	3 (23,1)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Brustkorbschmerz	2 (15,4)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Schüttelfrost	2 (15,4)	7 (24,1)	k. A.	9 (28,1)
Fatigue	7 (53,8)	13 (44,8)	k. A.	14 (43,8)
Grippeähnliche Erkrankung	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Ödem peripher	4 (30,8)	10 (34,5)	k. A.	13 (40,6)
Periphere Schwellung	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Fieber	3 (23,1)	10 (34,5)	k. A.	11 (34,4)



Studie STML-401-0114 MedDRA-Systemorganklasse	Datens 30. Jur		Datens 13. Mär	
Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>2)</sup> n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)	11 (37,9)	k. A.	12 (37,5)
Zellulitis	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen <sup>3)</sup>	1 (7,7)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)
Untersuchungen	12 (92,3)	28 (96,6)	k. A.	31 (96,9)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (76,9)	20 (69,0)	k. A.	22 (68,8)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (69,2)	18 (62,1)	k. A.	21 (65,6)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (7,7)	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Leberfunktionstest erhöht	0	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Gewicht erhöht	6 (46,2)	13 (44,8)	k. A.	13 (40,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (84,6)	23 (79,3)	k. A.	26 (81,3)
Appetit vermindert	4 (30,8)	7 (24,1)	k. A.	7 (21,9)
Überwässerung	0	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Hyperglykämie	5 (38,5)	10 (34,5)	k. A.	11 (34,4)
Hyperkaliämie	3 (23,1)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)
Hyperphosphatämie	4 (30,8)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)
Hypoalbuminämie	7 (53,8)	11 (37,9)	k. A.	14 (43,8)
Hypokalzämie	3 (23,1)	4 (13,8)	k. A.	7 (21,9)
Hypokaliämie	1 (7,7)	6 (20,7)	k. A.	6 (18,8)
Hypomagnesiämie	1 (7,7)	4 (13,8)	k. A.	5 (15,6)
Hyponatriämie	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	5 (15,6)
Tumorlysesyndrom	2 (15,4)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (61,5)	16 (55,2)	k. A.	17 (53,1)
Rückenschmerzen	4 (30,8)	7 (24,1)	k. A.	7 (21,9)
Knochenschmerzen	3 (23,1)	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Gelenkschwellung	2 (15,4)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Nackenschmerzen	1 (7,7)	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Schmerz in einer Extremität	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) <sup>3)</sup>	0	4 (13,8)	k. A.	4 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (53,8)	17 (58,6)	k. A.	17 (53,1)
Schwindelgefühl	3 (23,1)	5 (17,2)	k. A.	6 (18,8)



Studie STML-401-0114 MedDRA-Systemorganklasse		Datenschnitt 30. Juni 2019		Datenschnitt 13. März 2020	
Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>2)</sup> n (%)	
Kopfschmerzen	5 (38,5)	11 (37,9)	k. A.	10 (31,3)	
Psychiatrische Erkrankungen	5 (38,5)	12 (41,4)	k. A.	12 (37,5)	
Angst	2 (15,4)	6 (20,7)	k. A.	6 (18,8)	
Verwirrtheitszustand	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)	
Schlaflosigkeit	2 (15,4)	5 (17,2)	k. A.	5 (15,6)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege <sup>3)</sup>	4 (30,8)	5 (17,2)	k. A.	7 (21,9)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (46,2)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)	
Epistaxis	2 (15,4)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)	
Schmerzen im Oropharynx	4 (30,8)	6 (20,7)	k. A.	6 (18,8)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (46,2)	14 (48,3)	k. A.	15 (46,9)	
Erythem	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)	
Ausschlag makulo-papulös	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)	
Gefäßerkrankungen	7 (53,8)	15 (51,7)	k. A.	16 (50,0)	
Kapillarlecksyndrom	2 (15,4)	4 (13,8)	k. A.	5 (15,6)	
Hypertonie	4 (30,8)	7 (24,1)	k. A.	7 (21,9)	
Hypotonie	4 (30,8)	7 (24,1)	k. A.	7 (21,9)	

<sup>1)</sup> Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt (Angabe aus Modul 4 des Nutzendossiers).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE des CTCAE-Grades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 5 % sind in Tabelle 18 abgebildet. Am häufigsten, nämlich zu ca. 40 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der SOC "Untersuchungen", "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" berichtet. UE im SOC "Gefäßerkrankungen" wurden von etwas mehr als einem Fünftel der Studienteilnehmenden berichtet.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Kein diesbezüglicher PT liegt über 10 %.



Tabelle 18: UE¹) des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114 MedDRA-Systemorganklasse	Datenschnitt 30. Juni 2019			schnitt árz 2020
Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>2)</sup> n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (30,8)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)
Anämie	0	2 (6,9)	k. A.	3 (9,4)
Febrile Neutropenie	3 (23,1)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Neutropenie	0	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Thrombozytopenie	2 (15,4)	10 (34,5)	k. A.	12 (37,5)
Herzerkrankungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Sinustachykardie	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Kammerflimmern	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	3 (9,4)
Pneumonie	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Untersuchungen	3 (23,1)	14 (48,3)	k. A.	16 (50,0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (23,1)	11 (37,9)	k. A.	12 (37,5)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (23,1)	9 (31,0)	k. A.	10 (31,3)
Leberfunktionstest erhöht	0	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (46,2)	12 (41,4)	k. A.	14 (43,8)
Hyperglykämie	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	3 (9,4)
Hyperkaliämie	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Hyperurikämie	0	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Hyponatriämie	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Hypophosphatämie	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Tumorlysesyndrom	2 (15,4)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (7,7)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Rückenschmerzen	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Gefäßerkrankungen	5 (38,5)	6 (20,7)	k. A.	7 (21,9)
Kapillarlecksyndrom	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Hypertonie	3 (23,1)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
Hypotonie	2 (15,4)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)

<sup>1)</sup> Unerwünschte Ereignisse werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt (Angabe aus Modul 4 des Nutzendossiers).

2) 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se



#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE sind in der Tabelle 19 dargestellt. Am häufigsten wurden SUE der SOC "Gefäßerkrankungen" (15,6 %) berichtet. SUE in den verbleibenden SOC wurden von 2 (6,2 %) oder weniger Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 19: SUE¹) mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114 MedDRA-Systemorganklasse	Datens 30. Jur	schnitt ni 2019	Datenschnitt 13. März 2020	
Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)	Tagraxofusp Stufe 3 N = 13 n (%)	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>2)</sup> n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Febrile Neutropenie	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Herzerkrankungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Kammerflimmern	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Fieber	0	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <sup>3)</sup>	0	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Tumorlysesyndrom	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Gesichtslähmung	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)
Gefäßerkrankungen	2 (15,4)	4 (13,8)	k. A.	5 (15,6)
Kapillarlecksyndrom	1 (7,7)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)
Hypertonie	1 (7,7)	2 (6,9)	k. A.	2 (6,3)

<sup>1)</sup> SUE werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt (Angabe aus Modul 4 des Nutzendossiers).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren im SAP spezifiziert: das Kapillarlecksyndrom (CLS), Hypersensitivität, Sehschärfe, Venookklusive Erkrankungen in Folge einer SZT sowie durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber. UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Angaben für jegliche UE von besonderem Interesse für den Datenschnitt vom 13. März 2020 lagen im Dossier nicht vor. Bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2019 traten am häufigsten "durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber" bei 79,3 % Studienteilnehmenden der Stufen 1-3 auf. Erhöhte Alaninaminotransferase-Aspartataminotransferase-Werte lagen bei 69,0 % und 62,1 % der Patientinnen und Patienten vor.

 $<sup>^{2)}</sup>$  3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7  $\mu$ g/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

<sup>3)</sup> Kein diesbezüglicher PT liegt über 5 %.



Hiervon wiesen 37,9 % bzw. 31,0 % der 29 Studienteilnehmenden einen Schweregrad ≥ 3 auf. Da der pU keine genaue Definition für das UE von besonderem Interesse "durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber" vorgelegt hat, bleibt unklar, inwieweit bei der Erfassung dieses AESI eine Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals zu einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation einfloss.

Tabelle 20: UE<sup>1)</sup> von besonderem Interesse<sup>2)</sup> in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114	Datenschnitt	Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 29 n (%)		Tagraxofusp Stufe 1-3 N = 32 <sup>3</sup> n (%)	
UE von besonderem klinischen Interesse Preferred Term (PT)	Stufe N =				
	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3	
Überempfindlichkeit	14 (48,3)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)	
Angioödem	1 (3,4)	1 (3,4)	k. A.	1 (3,1)	
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.	
Dermatitis	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Erythem	3 (10,3)	0	k. A.	k. A.	
Flush	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Lokalisiertes Ödem	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Pruritus	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.	
Ausschlag	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.	
Generalisierter Ausschlag	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Makulöser Ausschlag	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Ausschlag makulo-papulös	3 (10,3)	0	k. A.	0	
Atemstillstand	k. A.	k. A.	k. A.	0	
Allergische Rhinitis	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Stomatitis	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.	
Schwellendes Gesicht	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Zungenödem	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Kapillarlecksyndrom	4 (13,8)	1 (3,4)	k. A.	2 (6,3)	
Verringertes Blutalbumin 4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Hypoalbuminämie <sup>5) 6)</sup>	11 (37,9)	0	k. A.	k. A.	
Proteinurie 5)	0	0	k. A.	k. A.	
Sehschärfe	1 (3,4)	0	k. A.	0 7)	
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	23 (79,3)	14 (48,3)	k. A.	17 (53,1)	
Alaninaminotransferase erhöht	20 (69,0)	11 (37,9)	k. A.	12 (37,5)	
Aspartataminotransferase erhöht	18 (62,1)	9 (31,0)	k. A.	10 (31,3)	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (3,4)	0	k. A.	k. A.	
Hyperbilirubinämie	2 (6,9)	0	k. A.	1 (3,1)	



Studie STML-401-0114	Datenschnitt 30. Juni 2019		Datenschnitt 13. März 2020	
UE von besonderem klinischen Interesse Preferred Term (PT)	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29 n (%)		Tagrax Stufe N = n (	9 1–3 32 <sup>3)</sup>
	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3	Gesamt	CTCAE-Grad ≥ 3
Hypoalbuminämie <sup>6)</sup>	11 (37,9)	0	k. A.	k. A.
Leberfunktionstest erhöht	3 (10,3)	3 (10,3)	k. A.	3 (9,4)
International normalised ratio erhöht	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.
Transaminase erhöht	k. A.	k. A.	k. A.	0
Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation	2 (6,9)	0	k. A.	k. A.

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> UE werden anhand MedDRA Version 19.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis mit einem PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt (Angabe aus Modul 4 des Nutzendossiers).

<sup>3)</sup> 3/32 Personen haben eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag Tagraxofusp in Stufe 1 erhalten.

<sup>4)</sup> Dieser PT wurde präspezifiziert (siehe Kapitel 2.3.4), jedoch konnten keine diesbezüglichen Ergebnisse identifiziert werden.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VOD: Venookklusive Erkrankung

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> UE von besonderem Interesse: 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), VOD in Folge einer SZT.

<sup>5)</sup> Aus der Präspezifizierung und der gewählten Ergebnisdarstellung in den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob das vorliegende AESI in Verbindung mit dem Kapillarlecksyndrom und unabhängig davon gezählt wurde oder nur jene AESI gezählt wurden, die nicht in Verbindung mit dem Kapillarlecksyndrom auftraten.

<sup>&</sup>lt;sup>6)</sup> Es ist zu beachten, dass die Hypoalbuminämie zweifach aufgeführt wurde und ungeklärt ist, ob diese sich inhaltlich unterscheiden.

<sup>&</sup>lt;sup>7)</sup> Diese Information konnte den Ergebnisdatenblättern nicht entnommen werden und basiert auf einer Angabe im Addendum des Studienberichts, dass keinerlei diesbezügliche Ereignisse aufgetreten seien.



# 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

# 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tagraxofusp

Die vorliegende Bewertung von Tagraxofusp bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) in Erstlinien-Behandlung. Tagraxofusp ist in einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag und in flüssiger Formulierung zugelassen [10].

Für die Bewertung liegen Daten der vierstufigen, einarmigen Phase-I/II-Studie STML-401-0114, einschließlich der pivotalen Kohorte Stufe 3, vor. In Stufe 4 erfolgte die Intervention in Form einer nicht zugelassenen Formulierung (lyophilisiert) von Tagraxofusp, weshalb diese Stufe nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurde. Die Stufen 1–2 erlaubten neben dem Einschluss von Personen mit BPDCN in Erstlinie auch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die eine akute myeloische Leukämie (AML) oder eine rezidivierende/refraktäre (R/R) BPDCN aufwiesen. Zur Nutzenbewertung wurden ausschließlich die Daten der Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Erstlinie herangezogen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Ausschlusskriterien keinen Einschluss von Patientinnen und Patienten, die eine aktive oder vermutete Leukämie im Zentralnervensystem aufwiesen, zuließen (siehe Tabelle 2). Gemäß EMA berichtete eine kürzlich erschienene Studie eine ZNS-Beteiligung bei etwa 60 % der BPDCN-Fälle, obwohl keine neurologischen Symptome vorlagen [10]. Darauf basierend erfolgte die Aufnahme des Hinweises in die Fachinformation, dass nicht bekannt sei, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert und dass bei Vorliegen einer ZNS-Erkrankung andere Behandlungsmöglichkeiten zu erwägen sind [4,10].

# 4.2 Design und Methodik der Studie STML-401-0114

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Stufen 1–3 der Studie STML-401-0114. Es wurden durch den pU keine Studien als externe Kontrolle für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Die Studie STML-401-0114 ist eine abgeschlossene multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie (Dosiseskalation und -expansion). Überwiegend wurden Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) in Erstlinie eingeschlossen (siehe Kapitel 4.1). Die Stufen 1–2 wurden vor Einschluss der ersten Person in die Studie geplant, während Stufe 3 während des Studienverlaufs (Protokollamendment 9, 8. Februar 2017) rückwirkend spezifiziert wurde. Die Einführung von Stufe 3 erfolgte aufgrund von Anforderungen der FDA an den pU, welche am 20. Dezember 2016 diskutiert wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Stufen 1–3 hinsichtlich der BPDCN-Patientinnen und -Patienten in Erstlinienbehandlung stimmten überwiegend überein. Alle Stufen umfassten eine Screeningperiode, eine Behandlungsperiode von 6 oder mehr Zyklen (bei Genehmigung des medizinischen Monitors) beziehungsweise bis zum Behandlungsabbruch oder Tod (siehe Tabelle 3), eine Sicherheitsnachbeobachtung, die 30 Tage nach der letzten Dosis Tagraxofusp erfolgen sollte, sowie eine Überlebensnachbeobachtung alle 90 Tage nach Behandlungsende.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen oder ergänzend dargestellten Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, die Komplettremission, die Rate der Stammzelltransplantationen sowie die unerwünschten Ereignisse (inklusive SUE und AESI). Insgesamt wurde im Rahmen des Studienverlaufs eine Vielzahl von Endpunkten erhoben, in der Mehrzahl jedoch keine patientenrelevanten Endpunkte. Zu Studienbeginn lagen eine unvollständige Präspezifizierung der Stufen und



teilweise eine unzureichende bzw. fehlende Präspezifizierung der Endpunkte vor. Sowohl bezüglich der Stufen als auch bezüglich der Endpunkte erfolgten zudem umfangreiche Protokolländerungen während des Studienverlaufs, sodass einzelne Definitionen von Endpunkten (beispielsweise der Komplettremissionsrate) mehrfach verändert wurden. Es wird sich der Einschätzung der EMA angeschlossen, dass insgesamt die Endpunkte innerhalb der Studie besser definiert hätten sein können [10]. Eine über den gesamten Studienverlauf für alle Patientinnen und Patienten stringente, standardisierte Erhebung geht aus den heterogenen Erhebungszeitpunkten der meisten Endpunkte nicht hervor. Patientenberichtete Endpunkte wurden nicht erhoben. Es liegen u. a. die Ergebnisse der Datenschnitte vom 31. Januar 2018 (CSR vom 10. Dezember 2018), vom 30. Juni 2019 und des finalen Datenschnitts vom 13. März 2020 (CSR Addendum vom 18. März 2021) vor. Zu keinem der Datenschnitte konnte eine Präspezifizierung identifiziert werden.

#### Studienpopulation

Im Median waren die 29 Patientinnen und Patienten der Stufen 1-3 67,0 Jahre alt. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS von 0 auf, während die andere Hälfte einen ECOG-PS von 1 aufwies. Die überwiegende Mehrheit war männlich (79,3 %) und kaukasisch (93,1 %). Im Median waren zu Baseline 1,3 Monate seit der BPDCN-Diagnosestellung vergangen. Nahezu alle Patientinnen und Patienten (n = 28) wiesen zu Baseline eine Hautbeteiligung auf. Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation, wobei insgesamt eine vielfältige Einnahme von Begleitmedikation vorlag (siehe Tabelle 11). Eindeutige Angaben zur Erhebung und Auswertung von Folgetherapien konnten nicht identifiziert werden, jedoch erscheint gesichert, dass mindestens 6 Personen eine nicht genannte Folgetherapie erhielten (vgl. Kapitel 3.1 Folgetherapien). Bezüglich der Erfassung von SZT ging aus den Studienunterlagen nicht hervor, inwiefern Kriterien für die Durchführung einer SZT bereits zu Studienbeginn vorlagen, wie die Kriterien während des Studienverlaufs jeweils durch das Prüfpersonal definiert wurden und wie lange die Kriterien sowie SZT erhoben wurden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Endpunkt erst mit Protokollamendment 9 (08. Februar 2017), d. h. nach Beginn der Stufen 1-3, definiert wurde. Gemäß dem EPAR erscheint unklar, warum bei einer größeren Patientengruppe im verhältnismäßig jungen Alter und mit gutem ECOG-PS (0 bis 1) zu Baseline eine intensive Chemotherapie mit allogener SZT keine Option gewesen sei [10]. Alle Patientinnen und Patienten brachen entweder die Behandlung und/oder Studie während des Studienverlaufs ab, wobei diesbezüglich eindeutige Angaben nicht vorliegen.

#### 4.3 Mortalität

Für die Nutzenbewertung wurde für den Endpunkt "Gesamtüberleben" der finale Datenschnitt vom 13. März 2020 herangezogen. In der Studie STML-401-0114 verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt 62,1 % der Patientinnen und Patienten in den Stufen 1–3. Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen der zensierten 11 Patientinnen und Patienten liegen nicht vor, da alle Patientinnen und Patienten die Behandlung und/oder Studie während des Studienverlaufs abgebrochen haben und somit nicht sichergestellt scheint, dass alle noch lebenden Patientinnen und Patienten bis zum finalen Datenschnitt nachbeobachtet wurden. Die mediane Überlebensdauer betrug 25,8 Monate [95%-KI: 9,7; 53,9].

### Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt



von Tagraxofusp auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden. Die EMA merkt diesbezüglich an, dass positive Ergebnisse vorlägen, diese jedoch eher durch SZT als durch Tagraxofusp beeinflusst schienen [4]. Ein potentieller Einfluss etwaiger anderer Folgetherapien kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden. Das Verzerrungspotential wurde auf Basis des einarmigen Studiendesigns als hoch bewertet und die Aussagesicherheit ist eingeschränkt.

# 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU mit der Komplettremission (CR) einen Endpunkt vor, der sich auf das Tumoransprechen bezieht. Da dieser Endpunkt auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombezug basiert, wird die Komplettremission als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden, unter der Prämisse, dass eine valide und interpretierbare Operationalisierung vorgelegt werden kann. Jedoch bestehen im vorliegenden Fall umfangreiche Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung (siehe Kapitel 2.3.2) und die Rate der SZT wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund des besonderen Stellenwerts im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die beiden Endpunkte in der Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen in der Studie STML-401-0114 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

# 4.5 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie STML-401-0114 nicht erhoben.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität sind keine Daten verfügbar.

#### 4.6 Sicherheit

In der Studie STML-401-0114 wurden UE nach der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion erhoben. Zudem sollte jegliches bekannt gewordene unerwünschte Ereignis, welches nach der UE-Berichterstattungszeit (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftrat, als UE berichtet werden, sofern es gemäß Prüfpersonal in Zusammenhang mit der Tagraxofuspgabe stand. Inwiefern diese Ereignisse in die Ergebnisdarstellungen eingingen, erscheint unklar. Während der Überlebensnachbeobachtung (alle 90 Tage) wurden ab Protokollamendment 9 (d. h. nach Beginn der Stufen 1–3) jene Patientinnen und Patienten, die eine SZT erhielten, ausschließlich hinsichtlich venookklusiver Erkrankungen (AESI) nachbeobachtet. Für die Nutzenbewertung wurden die Daten des Datenschnitts vom 30. Juni 2019 sowie des finalen Datenschnitts (13. März 2020) herangezogen.

Im Median wurden 5 Behandlungszyklen (MW: 7,7) verabreicht, wobei ein Zyklus gemäß Studienprotokoll 21 Tage (± 7 Tage) dauerte, aber eine verzögerte Verabreichung der Medikation möglich war (28 ± 7 Tage). Die mediane Behandlungsdauer in den Stufen 1–3 betrug 95,5 Tage.



Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor.

Bei allen Patientinnen und Patienten sind UE aufgetreten. Bei 87,1 % der Behandelten in Stufe 1–3 wurden UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 40,6 % SUE dokumentiert. 3 Personen (9,4 %) brachen die Therapie aufgrund von UE ab.

In Stufe 1–3 traten am häufigsten, nämlich bei über 90 % der Patientinnen und Patienten, UE jeglichen Schweregrades in den SOC "Untersuchungen" und "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" auf. UE der SOC "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen", "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" und "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" traten bei mehr als 65 % der Studienteilnehmenden auf. Als häufige UE des CTCAE-Grades ≥ 3, nämlich von ca. 40 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten, wurden UE der SOC "Untersuchungen" (mit PT "Alaninaminotransferase erhöht" (37,5 %) und "Aspartataminotransferase erhöht" (31,3 %)), "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (mit PT "Thrombozytopenie" (37,5 %)) sowie "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" berichtet. Schwere UE im SOC "Gefäßerkrankungen" wurden von rund einem Fünftel der Studienteilnehmenden berichtet, während diesbezüglich gleichzeitig am meisten schwerwiegende UE (15,6 %) berichtet wurden. SUE in den verbleibenden SOC wurden von 2 (6,2 %) oder weniger Patientinnen und Patienten berichtet.

Angaben für jegliche UE von besonderem Interesse für den Datenschnitt vom 13. März 2020 lagen im Dossier nicht vor. Bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2019 traten am häufigsten "durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber" bei 79,3 % der Studienteilnehmenden der Stufen 1–3 auf, zu diesem jedoch unklar ist, inwieweit bei der Erfassung des AESI eine Einschätzung des Prüfpersonals zu einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation einfloss. Erhöhte Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase-Werte lagen bei 69,0 % und 62,1 % der Patientinnen und Patienten vor. Hiervon wiesen 37,9 % bzw. 31,0 % der 29 Studienteilnehmenden einen Schweregrad ≥ 3 auf.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung BPDCN umfassen, wie z. B. die SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems".

# Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei allen Patientinnen und Patienten traten während der Behandlung mit Tagraxofusp UE auf. 87,1 % der Behandelten in Stufe 1–3 erlitten schwere UE und 40,6 % SUE. Das Auftreten von SUE erscheint mit Ausnahme von Gefäßerkrankungen (15,6 %) heterogen verteilt, sodass verschiedene Systemorganklassen bzw. PT geringe Häufigkeiten aufweisen. UE von besonderem klinischen Interesse traten bei nahezu 80 % der Studienteilnehmenden im SMQ "durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber" auf. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich. Das Verzerrungspotential wurde auf Basis des einarmigen Studiendesigns als hoch bewertet und die Aussagesicherheit ist eingeschränkt. Die EMA berichtet, dass Tagraxofusp studien- und indikationsübergreifend ein ungünstiges Sicherheitsprofil mit hohen Inzidenzen und hohen Schweregraden, insbesondere in Verbindung mit Lebertoxizitäten, Kapillarlecksyndrom und hämatologischen Auffälligkeiten zeigte [4]. Dabei erschien insbesondere das potentiell tödliche Kapillarlecksyndrom klinisch relevant.



# 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.



# 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tagraxofusp ist zugelassen für die Erstlinien-Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Die Nutzenbewertung von Tagraxofusp basiert auf der zulassungsbegründenden Studie STML-401-0114 (NCT02113982). Es handelt sich bei der Studie STML-401-0114 um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tagraxofusp bei Erwachsenen mit BPDCN in Erstlinie oder rezidivierend/refraktär (R/R) sowie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) (Hochrisiko oder R/R). Die Studie gliedert sich in 4 Stufen, die jeweils distinkte Entwicklungsphasen darstellen. In Stufe 1 (Dosiseskalation) wurde die maximal verträgliche Dosis (MTD) oder die maximal getestete Dosis (MTeD) ohne Auftreten multipler dosislimitierender Toxizitäten (DLT) bestimmt. In Stufe 2 (Erweiterungsstufe) wurde die Wirksamkeit bei Personen mit BPDCN sowie die Sicherheit der mit der in Stufe 1 bestimmten MTD oder MTeD bei Personen mit BPDCN (in Erstlinie oder R/R) und Personen mit AML untersucht. In Stufe 3 (pivotale Kohorte) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei Personen mit BPDCN in Erstlinie untersucht. In Stufe 4 (offene Verlängerung) erfolgten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen bei Personen mit BPDCN (in Erstlinie oder R/R). Aufgrund einer fehlenden Kontrolle sind die Daten (Tabelle 21) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie STML-401-0114

Endpunkt	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29 <sup>1)</sup> bzw. N = 32 <sup>2)</sup>
Mortalität 1) 3)	
Todesfälle, n (%)	18 (62,1)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	25,8 [9,7; 53,9]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] <sup>4) 5)</sup> zu Monat 12 zu Monat 18 zu Monat 24	62,1 [42,1; 76,9] 58,6 [38,8; 74,0] 51,7 [32,5; 67,9]
Sicherheit	
UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%) <sup>2) 3)</sup>	25 (87,1)
SUE, n (%) <sup>2) 3)</sup>	13 (40,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) 2) 3)	3 (9,4)
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades, n (%) <sup>6)</sup> Überempfindlichkeit Kapillarlecksyndrom Sehschärfe Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation	14 (48,3) 4 (13,8) 1 (3,4) 23 (79,3) 2 (6,9)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die Analysen zum Gesamtüberleben beziehen sich auf 29 Personen, welche die zulassungskonforme Dosierung von 12 µg/kg/Tag erhalten haben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

<sup>2)</sup> Diese Analysen zur Sicherheit lagen nur für 32 Personen vor, von denen 3 Personen eine zulassungsfremde Dosierung von 7 μg/kg/Tag in Stufe 1 erhalten haben.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Finaler Datenschnitt vom 13. März 2020.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Berechnet mit Kaplan-Meier-Methode.

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> Konfidenzintervalle wurden mittels Log-log-Transformation berechnet.

<sup>6)</sup> Analysen für UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades liegen nur für den Datenschnitt vom 30. Juni 2019 vor (N = 29), nicht aber für den finalen Datenschnitt vom 13. März 2020.



## Referenzen

- 1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-586.
- 2. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-247.
- 3. **European Medicines Agency (EMA).** Elzonris (Tagraxofusp) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2021. [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elzonris.
- 4. **European Medicines Agency (EMA).** Elzonris (Tagraxofusp): European public assessment report EMEA/H/C/005031/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elzonris-epar-public-assessment-report\_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report\_en.pdf</a>.
- 5. **Facchetti F, Jones D, Petrella T, Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2008:145-147.
- 6. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Pemmaraju N, Medeiros BC, Carraway HE, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. Blood 2014;124(3):385-392.
- 7. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. 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 2011;29(18):2598-2607.
- 8. **Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al.** Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. N Engl J Med 2019;380(17):1628-1637.
- 9. **Stemline Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tagraxofusp (Elzonris), Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN); Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.06.2021.
- 10. **Stemline Therapeutics.** Elzonris 1 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2021. [Zugriff: 31.08.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.
- 11. **Stemline Therapeutics.** SL-401 in patients with acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (STML-401-0114): Studienunterlagen [unveröffentlicht]. 2021.
- 12. **Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD.** Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol 2002;138(1):42-48.



13. University of Texas Southwestern Medical Center. DT388IL3 fusion protein in treating patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes [online]. NCT00397579. In: ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriff: 19.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397579</a>.



# **Anhang**

Tabelle 22: Ergebnisse Rate der Stammzelltransplantation (SZT) in der Studie STML-401-0114 (Sicherheitspopulation)

Studie STML-401-0114	Datenschnitt 31. Januar 2018	Datenschnitt 13. März 2020
	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29	Tagraxofusp Stufe 1–3 N = 29
Anteil SZT erhalten, n (%) [95%-KI] 1)	13 (44,8) <sup>2)</sup> [26,4; 64,3]	k. A. k. A.
Ansprechen vor SZT, n (%)		
CR	8 (61,5) <sup>2)</sup>	k. A.
CRc	4 (30,8) <sup>2)</sup>	k. A.
CRi	0	k. A.
PR	1 (7,7) 2)	k. A.
SD	0	k. A.
PD	0	k. A.

<sup>1)</sup> Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; CRc: Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie; CRi: Komplettremission mit unvollständiger Blutgenesung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Ein Studienmedikationsabbruch wurde ursprünglich als SZT berichtet, jedoch im Datenschnitt vom 13. März 2020 retrospektiv als eine andere Folgetherapie bewertet (siehe Kapitel 3.1 Folgetherapien). Es konnte nicht identifiziert werden, ob die Ergebnisse im Datenschnitt vom 31. Januar 2018 die später veränderte Einschätzung einer SZT-Folgetherapie bereits enthielten.