



IQWiG-Berichte – Nr. 1198

**Tagraxofusp
(blastische plasmazytoide
dendritische Zellneoplasie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-19
Version: 1.0
Stand: 09.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tagraxofusp (blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.06.2021

Interne Auftragsnummer

G21-19

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Charlotte Hecker
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Tagraxofusp, Hämatologische Neoplasien, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tagraxofusp, Hematologic Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	12
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	13
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
5 Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BPDCN	blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie
DRG	Diagnosis Related Groups
EGIL	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology 3rd Edition (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe)
InEK	Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Tagraxofusp ist ein Arzneimittel zur Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN). Tagraxofusp ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

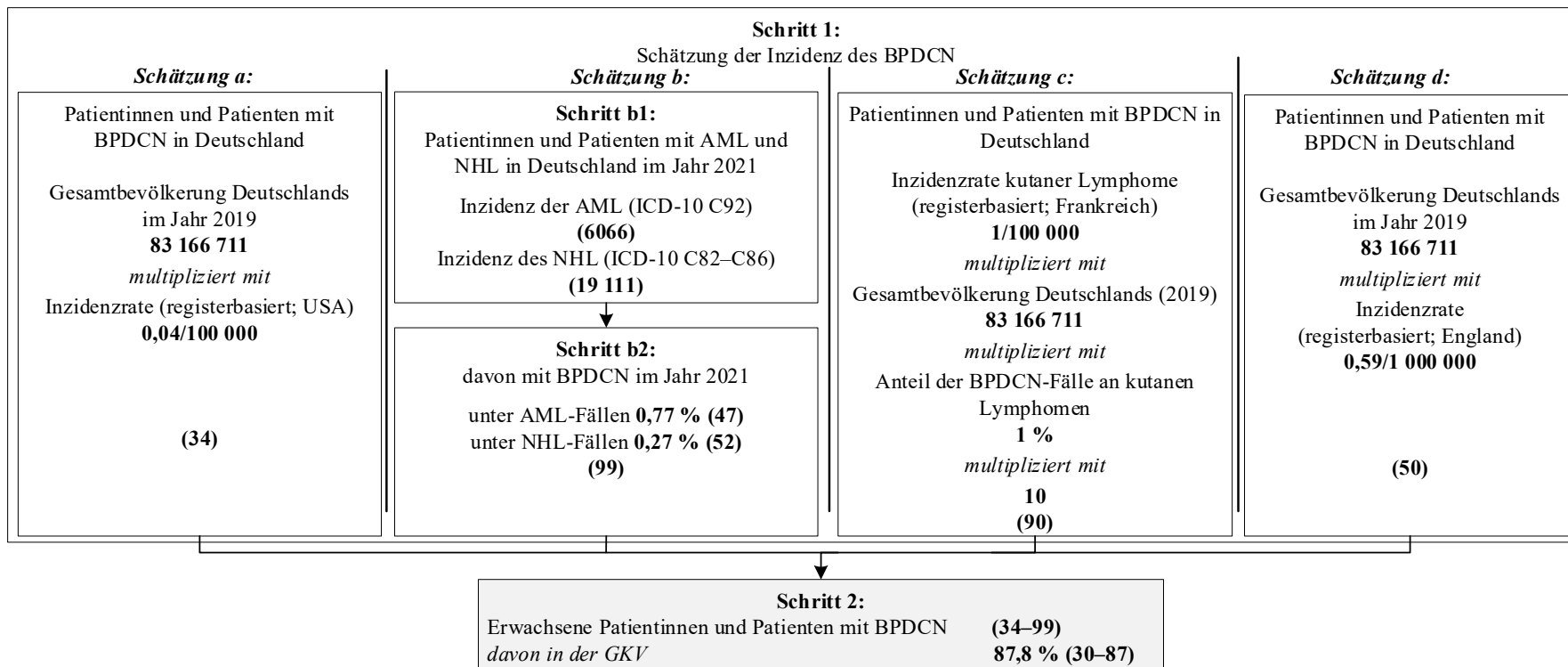
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die BPDCN stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Tagraxofusp als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit BPDCN angewendet [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

AML: akute myeloische Leukämie; BPDCN: blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Schätzung der Inzidenz des BPDCN

Zur Schätzung der Inzidenz des BPDCN führt der pU nach eigenen Angaben eine orientierende Literaturrecherche durch. Diese habe gezeigt, dass für Deutschland bislang keine eigenständigen Erhebungen zur Inzidenz der BPDCN durchgeführt wurden. Deshalb führt der pU 4 Schätzungen für Deutschland auf Basis von unterschiedlichen, internationalen Quellen durch, die im Folgenden beschrieben werden.

Schätzung a: Daten des SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Registers

Der pU zieht eine Publikation von Murthy et al. (2018) [3] heran, in der anhand der Daten des US-amerikanischen SEER-Registers die Inzidenz und das Überleben von Patientinnen und Patienten mit BPDCN bestimmt wurde. Laut Murphy et al. wurden für den Zeitraum zwischen 2008 und 2014 eine Anzahl von 219 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 und 102 Jahren, die eine pathologisch bestätigte Diagnose der BPDCN aufwiesen und sich in aktiver Nachbeobachtung befanden, identifiziert. Zur Diagnose-Codierung wurde der Morphologie-Code 9727 (Lymphoblastisches Lymphom der Vorläuferzellen ohne nähere Angabe) gemäß Internationaler Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe (ICD-O-3) verwendet. Murthy et al. berechnen infolge eine Inzidenzrate von 0,04/100 000 Fällen.

Angewendet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamts (n = 83 166 711) [4] schätzt der pU eine Anzahl von 34 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Deutschland.

Schätzung b: Hochrechnung auf Grundlage von Angaben zur akuten myeloischen Leukämie (AML) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)***Schritt b1: Patientinnen und Patienten mit AML und NHL in Deutschland***

Der pU errechnet auf Basis der Inzidenzen aller Altersgruppen der Jahre 1999 bis 2016 der AML – unter Verwendung des ICD-10-Codes C92 (Myeloische Leukämie) – und des NHL – unter Verwendung der ICD-10-Codes C82 bis C86 – eine durchschnittliche jährliche Steigerung der neu diagnostizierten Fallzahlen für die AML von 1,31 % und für das NHL von 2,29 %. Mithilfe dieser Steigerungsraten und auf Basis der Fallzahlen für das Jahr 2016 (AML: 5681 [5]; NHL: 17 064 [6]) extrapoliert er die Inzidenzen für die Folgejahre und ermittelt so für das Jahr 2021 für die AML eine Inzidenz von 6066 und für die NHL von 19 111 Betroffenen.

Schritt b2: Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Deutschland

Der pU zieht eine Studie von Bueno et al. (2004) [7] heran, in der bei 1131 Patientinnen und Patienten, davon 392 mit der Diagnose der AML sowie 739 mit der Diagnose des NHL, an einer spanischen Universitätsklinik eine Immunophänotypisierung vorgenommen wurde. Der Diagnosezeitraum der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag zwischen 1998 und 2002. Dabei konnte für insgesamt 5 Betroffene keine Klassifikation der Leukämie des lymphoiden oder myeloiden Typs entsprechend der Kriterien der European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) erfolgen. Nach umfangreicher Charakterisierung wurde bei diesen Betroffenen letztlich die Diagnose maligner dendritischer

Zellen gestellt. Dabei waren 3 der 5 Patientinnen und Patienten ursprünglich der AML-Studienpopulation und 2 der 5 Betroffenen ursprünglich der NHL-Studienpopulation zugeordnet.

Dies entspricht laut pU einem Anteil von Betroffenen mit malignen dendritischen Zellen an Patientinnen und Patienten mit AML in Höhe von 0,77 % (= 3/392) sowie von 0,27 % (= 2/739) an Patientinnen und Patienten mit NHL.

Der pU weist darauf hin, dass die von dendritischen Zellen abgeleiteten Malignome entweder als kutanes Lymphom oder in Form einer akuten Leukämie in Erscheinung treten können und er daher für die Schätzung der Inzidenz der BPDCN die Anzahl der Krankheitsfälle der NHL bzw. AML einsetzt.

Demzufolge wendet er die hier ermittelten Anteile (AML: 0,77 %; NHL: 0,27 %) auf die in Schritt b1 hochgerechneten Inzidenzen der AML und NHL für das Jahr 2021 an und errechnet so eine Anzahl von 99 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Deutschland für das Jahr 2021.

Schätzung c: Hochrechnung auf Grundlage der primär kutanen Lymphome

Der pU zieht eine retrospektive Studie von Dobos et al. (2020) [8] heran, die eine epidemiologische Auswertung der Daten des überwiegend französischen Registers für kutane Lymphome der French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFELC) darstellt. Im Zeitraum von 2015 bis 2019 wurde dabei bei insgesamt 3704 Patientinnen und Patienten ein primär kutanes Lymphom diagnostiziert. Bei 38 dieser Betroffenen wurde die Diagnose der BPDCN gestellt. Dies entspricht einem Anteil von 1 %.

Des Weiteren entnimmt der pU der deutschen S2k-Leitlinie für kutane Lymphome [9] eine geschätzte Inzidenzrate dieser Erkrankung von 1/100 000 Fällen.

Der pU multipliziert den Anteil der BPDCN an primär kutanen Lymphomen (1 %) mit der Inzidenzrate der kutanen Lymphome (1/100 000) und der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 (n = 83 166 711) [4] und dem Faktor 10 und errechnet so eine Anzahl von 90 Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Deutschland.

Schätzung d: Daten des Registers für Krankenhausaufenthalte in England

Der pU verwendet bei dieser Schätzung eine Zusammenstellung von Informationen zu Tagraxofusp im vorliegenden Anwendungsgebiet des englischen nationalen Gesundheitsdienstes (National Health Service [NHS]) [10]. Darin wurde unter anderem berichtet, dass gemäß den Daten der Krankenhausepisodenstatistik (Hospital Episodes Statistics) der NHS in England im Zeitraum von 2016 bis 2017 66 Krankenhausaufnahmen mit der Diagnose BPDCN unter dem ICD-10-Code C86.4 (Blastisches NK-Zell-Lymphom) stattfanden. Nach Angaben des pU entspricht dies einer mittleren jährlichen Anzahl von 33 Krankenhausaufnahmen ($33 = 66/2$), da er vermutlich annimmt, dass sich die Angaben auf 2 Jahre beziehen. Auf

Grundlage des Umfangs der Gesamtbevölkerung Englands von 55,6 Millionen Einwohnern [11] berechnet der pU somit eine Inzidenzrate von 0,59/1 000 000 Fällen.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 (n = 83 166 711) [4] berechnet der pU eine Anzahl von 50 Patientinnen und Patienten mit BPDCN.

Schritt 2: Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Auf Grundlage der in Schritt 1 beschriebenen 4 Inzidenzschätzungen (Schätzungen a, b, c und d) gibt der pU das Minimum (Ergebnis aus Schätzung a: 34 Patientinnen und Patienten) und das Maximum (Ergebnis aus Schätzung b: 99 Patientinnen und Patienten) als Spanne der Inzidenz der BPDCN in Deutschland für das Jahr 2021 an.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,8 % ermittelt der pU somit eine Spanne von 30 bis 87 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist unsicher. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schätzung a: Daten des SEER-Registers

Aus der vom pU herangezogenen Quelle von Murthy et al. (2018) [3] geht hervor, dass 26,9 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter 20 Jahre alt gewesen sind. Da hierbei unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten mit einem Alter von unter 18 Jahren eingeschlossen waren, welche nicht zum Anwendungsgebiet von Tagraxofusp gehören, ergibt sich Unsicherheit hinsichtlich der ermittelten Inzidenzrate.

Zu Schritt b1: Patientinnen und Patienten mit AML und NHL in Deutschland

Die vom pU verwendete Inzidenz für AML ist überschätzt. Der von ihm für die Abfrage genutzte Diagnosecode ICD-10 C92 umfasst alle myeloischen Leukämien, d. h. neben der AML (C92.0) beispielsweise auch die chronisch myeloische Leukämie (C92.1).

Bei der vom pU für das Jahr 2021 extrapolierten Inzidenz für NHL (n = 19 111) beziehen sich die vom pU in der Datenbank des ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) abgefragten Inzidenzen auf die Diagnosen ICD-10 C82 bis C86 und bilden somit nicht die Gesamtheit aller den NHL zuordenbaren Diagnosen ab. Es fehlt die Berücksichtigung des Diagnosecodes ICD-10 C88 (Bösartige immunproliferative Krankheiten). Die vom pU für das Jahr 2021 geschätzte Inzidenz für NHL liegt dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt b2: Patientinnen und Patienten mit BPDCN in Deutschland

Eines der Ziele in der Publikation von Bueno et al. (2004) war es, anhand der Fallserie eine umfassende Analyse der Immunphänotypisierung durchzuführen, um zur Etablierung eines Diagnoseprofils für die Erkrankung maligner dendritischer Zellen beizutragen [7]. Gleichzeitig

sind, wie vom pU selbst dargestellt, in den letzten Jahren erhebliche Weiterentwicklungen in der Diagnosestellung und somit auch in der Diagnosesicherheit des BPDCN erzielt worden. Vor diesem Hintergrund bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die in diesem Schritt ermittelten Anteile der BPDCN an den AML- und NHL-Fällen, da die Aktualität der in der Studie durchgeführten Diagnosestellung unklar ist.

Die vom pU als Schätzung b angegebene Patientenzahl ($n = 99$) ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und kann wegen der verwendeten Inzidenz für AML in Schritt b1 überschätzt sein.

Zu Schätzung c: Hochrechnung auf Grundlage der primär kutanen Lymphome

Das in der Studie von Dobos et al. (2020) [8] herangezogene Register des GFELC umfasst primär kutane Lymphome. Wie vom pU selbst dargelegt, stellt die BPDCN gemäß der Revision der Klassifikation der bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine eigene Kategorie innerhalb der akuten myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien dar [12]. Auch gemäß der Revision der WHO-EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-Klassifizierung für primär kutane Lymphome [13] ist die BPDCN nicht den primär kutanen Lymphomen zuordenbar. Somit ist unklar, in wie weit diejenigen BPDCN-Fälle, die primär in Form einer akuten Leukämie in Erscheinung treten, in diesem Register berücksichtigt sind. Folglich kann der ermittelte Anteil von BPDCN-Fällen auf Grundlage der Fälle mit ausschließlich primär kutanen Lymphomen in Höhe von 1 % tendenziell unterschätzt sein. Schließlich ist unklar, warum der pU bei der Berechnung der Inzidenz eine Multiplikation mit dem Faktor 10 vornimmt.

Insgesamt ist die vom pU in diesem Ansatz geschätzte Anzahl von Patientinnen und Patienten somit als unsicher anzusehen.

Zu Schätzung d: Daten des Registers für Krankenhausaufenthalte für England

Der Webseite des NHS-Digital ist zu entnehmen, dass sich die betreffenden Daten der Hospital Episodes Statistics auf 1 Jahr (vom 01.04.2016 bis zum 31.03.2017) beziehen [14] und nicht wie vom pU angenommen auf 2 Jahre.

Weiterhin ist fraglich, ob sich die Anzahl der Krankenseinweisungen für die Berechnung der Inzidenz grundsätzlich eignet, da nicht nur neu Erkrankte stationär aufgenommen werden, sondern je nach Krankheitsstadium und -verlauf der BPDCN auch bereits prävalente Betroffene im Krankenhaus aufgenommen und behandelt werden.

Darüber hinaus lassen sich aktuelleren Ausgaben des NHS-Registers für Krankenhausaufnahmen und -behandlungen für die Zeiträume ab dem 31.03.2017 höhere Anzahlen von Krankenhausaufnahmen mit der Diagnose BPDCN (ICD-10-Code C86.4) pro Jahr entnehmen [15-17], beispielsweise 157 Krankenhausaufnahmen im Zeitraum 01.04.2018 bis 31.03.2019.

Insgesamt ist die vom pU in dieser Schätzung ermittelte Patientenzahl somit mit Unsicherheit behaftet.

Schließlich ist anzumerken, dass der pU bei keiner der 4 Schätzungen die gemäß Anwendungsgebiet von Tagraxofusp [2] notwendige Eingrenzung auf Erwachsene vornimmt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der in Schritt b1 beschriebenen Methodik, mit extrapolierten Inzidenzen der AML und NHL bis zum Jahr 2025 und unter Verwendung der in Schritt b2 ermittelten Anteile des BPDCN an AML- sowie NHL-Fällen, sei laut pU bis 2025 keine relevante Veränderung der BPDCN-Fälle zu erwarten. Allerdings sei zu erwarten, dass die höhere Aufmerksamkeit, die die Erkrankung durch die Entwicklung einer effektiven zielgerichteten Behandlung erfährt, zu einer moderaten Steigerung der diagnostizierten Fälle führen wird.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation von Tagraxofusp [2] erfolgt die Behandlung 1-mal täglich intravenös an den Tagen 1 bis 5 eines 21-tägigen Zyklus. Der Behandlungszeitraum kann dabei bei Behandlungsverzögerungen bis zu Zyklustag 10 verlängert werden.

Ausgehend von den klinischen Ergebnissen der Studie STML-401-0114 [2], in der für die Erstlinienbehandlung mit Tagraxofusp im Median 5 Zyklen erfolgten, geht der pU im Dossier von 25 Behandlungstagen aus. Da in der Fachinformation von Tagraxofusp [2] jedoch keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Für Tagraxofusp setzt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] eine Dosierung von 12 µg/kg Körpergewicht pro Gabe an. Auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,0 kg gemäß den Angaben des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [18] berechnet der pU korrekt einen Verbrauch pro Gabe von 924 µg pro Patientin bzw. Patient.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Gemäß Fachinformation von Tagraxofusp [2] soll der 1. Zyklus nach stationärer Aufnahme der Patientin bzw. des Patienten angewendet werden. Die nachfolgenden Behandlungszyklen können im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum erfolgen. Der pU stellt ausschließlich die Kosten für den Fall dar,

dass die nachfolgenden Behandlungszyklen (Zyklen 2 bis 5) jeweils ambulant erfolgen. Für den ebenfalls möglichen Fall, dass alle Behandlungszyklen im Rahmen weiterer stationärer Aufenthalte erfolgen, macht der pU keine Angaben.

Der pU gibt die Arzneimittelkosten von Tagraxofusp an, die für den 1. Behandlungszyklus im Rahmen eines stationären Aufenthalts entstehen. Hierzu gibt der pU an, dass Tagraxofusp im Direktbezug vom pU erworben wird und setzt den Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer an (insgesamt 146 370,00 €).

Der pU gibt zudem die Arzneimittelkosten von Tagraxofusp an, die im Rahmen der ambulant durchgeführten nachfolgenden Behandlungszyklen (Zyklen 2 bis 5) entstehen. Hierzu setzt er den Apothekenverkaufspreis abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabatts an (insgesamt 569 716,60 €).

Die Angaben entnimmt der pU der Lauer-Taxe. Der pU gibt das Datum der Abfrage nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021, der erstmaligen Listung, überein.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG des Instituts für Entgeltsysteme im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2021 [19] hat Tagraxofusp den NUB(Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2021 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten für Tagraxofusp, die für den 1. Behandlungszyklus im Rahmen eines stationären Aufenthaltes entstehen, können somit von den Angaben des pU abweichen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU verwendet zur Eingruppierung der DRG (Diagnosis Related Groups) [20,21] den Diagnosecode C86.4 (Blastisches NK-Zell-Lymphom) gemäß ICD-10 sowie die beiden OPS(Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Codes 8-542.54 (Nicht komplexe Chemotherapie, 5 Tage und 4 oder mehr Medikamente) und 5-399.5 (Implantation oder Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen [z. B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie]). Nach Angaben des pU resultiert hieraus die DRG R61E (Lymphom und nicht akute Leukämie ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation, mit Agranulozytose oder Portimplantation oder Komplexbehandlung isolationspflichtiger Erreger oder komplexe Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbiditäten, Alter > 17 Jahre, ohne intensive Chemotherapie). [22]. Laut pU ist sie für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes anwendbar. Zudem ist sie nach Angaben des pU unabhängig von der im Rahmen der Fachinformation von Tagraxofusp [2] vorgesehenen Verweildauer, da die für die DRG R61E festgelegte mittlere Verweildauer von 9,2 Tagen und untere Grenzverweildauer von 3 Tagen nach Angaben des pU beim 1. Zyklus eingehalten bzw. nicht unterschritten werden.

Der pU multipliziert die Bewertungsrelation der ermittelten DRG R61E (Faktor 1,357) mit dem für das Jahr 2021 geltenden Bundesbasisfallwert (3747,98 €) sowie die Bewertungsrelation des Pflegeerlöses (Faktor 0,7573) mit der mittleren Verweildauer von 9,2 Tagen und dem für das Jahr 2021 geltenden Pflegeentgeltwert (163,09 €). Unter Summierung beider Teilergebnisse berechnet er schließlich einen DRG-Erlös (inklusive Pflegekostenerlös) in Höhe von 6222,28 €. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Es fallen im Rahmen der ambulant durchgeführten Behandlungszyklen gemäß Fachinformation von Tagraxofusp [2] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie beispielsweise für die Prämedikation (u. a. mit H1-Histamin-Antagonisten und Kortikosteroiden) an, die der pU nicht berücksichtigt. Des Weiteren wird gemäß Fachinformation [2] eine zubereitete Dosis verdünntes Tagraxofusp mithilfe einer Spritzenpumpe für Infusionen gegeben. Die Kosten für die Spritzenpumpe setzt der pU ebenfalls nicht an.

Der pU setzt für Zubereitung der Infusionslösungen Kosten gemäß Hilfstaxe an. Diese sind je Behandlungstag plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tagraxofusp Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 152 592,28 € für den stationär durchgeführten 1. Zyklus zuzüglich 571 703,80 € für die ambulant erfolgten Zyklen 2 bis 5. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie bei ambulanter Behandlung Kosten gemäß Hilfstaxe.

Wenn rechnerisch eine Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist, entstehen höhere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben. Es fehlen zudem Kostenangaben für den Fall, dass alle Behandlungszyklen im Rahmen eines stationären Aufenthalts erfolgen.

Es fallen im Rahmen der ambulant durchgeführten Behandlungszyklen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation nicht vorliegen. Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie und den fehlenden Alternativen könne der Versorgungsanteil derzeit nicht abgeschätzt werden.

Grundsätzlich kommen laut pU alle Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Tagraxofusp infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Hierzu stellt er die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tagraxofusp ist zugelassen als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit BPDCN.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tagraxofusp	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BPDCN	30–87	Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist unsicher.
a. Angabe des pU BPDCN: blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Tagraxofusp	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BPDCN	716 086,60 ^b	6589,48 ^b	1620,00 ^b	724 296,08 ^b	Unter Zugrundelegung einer Behandlung über das gesamte Jahr entstehen höhere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben. Es fehlen Kostenangaben für den Fall, dass alle Behandlungszyklen im Rahmen eines stationären Aufenthalts erfolgen [2]. Zudem fallen im Rahmen der ambulant durchgeführten Behandlungszyklen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
	davon für den 1. Zyklus (stationär) ^c	146 370,00	6222,28	0	152 592,28	
	davon für die Zyklen 2 bis 5 (ambulant) ^c	569 716,60	367,20	1620,00	571 703,80	
a. Angaben des pU b. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU. c. Der pU geht gemäß den Ergebnissen der klinischen Studie STML-401-0114 (im Median 5 Behandlungszyklen in der Erstlinie) von einer Anzahl von 5 Behandlungszyklen aus. BPDCN: blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ELZONRIS® (Tagraxofusp). 2021.
3. Murthy GSG, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res* 2018; 73: 21-23.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2018.08.014>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019 - Ergebnis 12411-0001 [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage (zur Inzidenz von IDC-10 C92; Myeloische Leukämie) [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage (zur Inzidenz von IDC-10 C82 - 85) [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Bueno C, Almeida J, Lucio P et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* 2004; 89(1): 58-69.
8. Dobos G, De Masson A, Ram-Wolff C et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol* 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.19644>.
9. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. Leitlinienreport zur S2k-Leitlinie 032-027 „Kutane Lymphome“ [online]. 2017. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
10. National Institute for Health Research: Innovation Observatory. Evidence Briefing September 2018: Tagraxofusp for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [online]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/09/12136-Tagraxofusp-for-BPDCN-V1.0-SEP2018-NON-CONF.pdf>.
11. Population U. K. Population sizes in England, Northern Ireland, Wales and Scotland [online]. 2019 [Zugriff: 12.06.2016]. URL: <http://www.ukpopulation.org/countries/>.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

13. Willemze R, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133(16): 1703-1714. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>.
14. NHS Digital. Hospital Admitted Patient Care Activity, 2016-17 [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/hospital-admitted-patient-care-activity/2016-17>.
15. NHS Digital. Hospital Admitted Patient Care Activity, 2017-18: Diagnosis [online]. 2018 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://files.digital.nhs.uk/B2/5CEC8D/hosp-epis-stat-admi-diag-2017-18-tab.xlsx>.
16. NHS Digital. Hospital Admitted Patient Care Activity, 2018-19: Diagnosis [online]. 2019 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://files.digital.nhs.uk/1C/B2AD9B/hosp-epis-stat-admi-diag-2018-19-tab.xlsx>.
17. NHS Digital. Hospital Admitted Patient Care Activity, 2019-20: Diagnosis [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://files.digital.nhs.uk/37/8D9781/hosp-epis-stat-admi-diag-2019-20-tab%20supp.xlsx>.
18. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
19. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus (InEK). Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10314/74611/version/6/file/Aktualisierte+Aufstellung_Informationen_NUB-DRG_2021_2103002.pdf.
20. InEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG-Report-Browser 2021 online [online]. 2021. URL: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser_2021.
21. D. R. G. Research Group. Webgrouper [online]. 2021. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=107.
22. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG; Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG [online]. 2021 [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10016/72491/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2021_20201112.pdf?pk_campaign=drg19&pk_kwd=fpk19xlsx.