

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen  
(Tecartus<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*Rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder  
mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor  
einschließen*

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

Stand: 15.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 9        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 10       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 11       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 11       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 12       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 12       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 19       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 24       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 27       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 30       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 31       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 33       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 38       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 38       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 41       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 43       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 44       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 49       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 50       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 51       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 52       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 54       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 54       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 66       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 66       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 68       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 77       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 78       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 78       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 79       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 80       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor und nach Lugano .....  | 16           |
| Tabelle 3-2: Vereinfachter MIPI .....  | 17           |
| Tabelle 3-3: Einteilung der Risikogruppen gemäß MIPI-c .....   | 17           |
| Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenzraten in deutschen Bundesländern 2016 .....  | 26           |
| Tabelle 3-5: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz des MCL in den nächsten fünf Jahren .....  | 27           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 27           |
| Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation.....  | 29           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....   | 30           |
| Tabelle 3-9: Übersicht teilnehmender Zentren und auswertbarer Patienten im 2. Halbjahr 2019.....   | 32           |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 39           |
| Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 40           |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 41           |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 43           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 44           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 46           |
| Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion .....  | 47           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....        | 48           |
| Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                    | 49           |
| Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS .....  | 60           |
| Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen .....   | 61           |
| Tabelle 3-21: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung .....  | 68           |
| Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit KTE-X19 in der Zielpopulation .....  | 69           |
| Tabelle 3-23: Pharmakovigilanzplan .....   | 69           |

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 72

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 79

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Angenommene Pathogenese der verschiedenen MCL-Subtypen ..... | 13           |
| Abbildung 2: Ansprechen von Patienten mit MCL nach Therapielinie .....    | 22           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ALL              | Akute lymphatische Leukämie  |
| AlloSCT          | Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)         |
| ASCT             | Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)         |
| ATM              | Ataxia Telangiectasia Mutated  |
| BAC              | Bendamustin/ Cytarabin   |
| BTK              | Bruton-Tyrosinkinase   |
| CAR              | Chimärer Antigen-Rezeptor  |
| CAT              | Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies)             |
| CCND1            | Cyclin D1  |
| CDK              | Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent Kinase)                                |
| CHMP             | Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| CHOP             | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison                              |
| CLL              | Chronische lymphatische Leukämie   |
| CR               | Vollständiges Ansprechen (Complete Response)                                     |
| CRS              | Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)                           |
| CSF-1            | Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (Macrophage Colony-stimulating Factor)   |
| CT               | Computertomografie   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                 |
| DHAP             | Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin                                 |
| DLBCL            | Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)               |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)                                   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen                         |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                            |
| EKG              | Elektrokardiografie  |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                     |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| EPAR             | European Public Assessment Report   |
| EU               | Europäische Union   |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| FISH             | Fluoreszenz in situ Hybridisierung  |
| FL               | Follikuläres Lymphom  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GVHD             | Graft-versus-host-disease   |
| HBV              | Hepatitis-B-Virus   |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus   |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| HLH              | Hämophagozytische Lymphohistiozytose  |
| HMRN             | Haematological Malignancy Research Network  |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision) |
| ID               | Identität   |
| IL               | Interleukin   |
| INN              | Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)  |
| IU               | International Unit  |
| LDH              | Laktatdehydrogenase   |
| LYSARC           | Lymphoma Academic Research Organisation   |
| mAb              | Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)   |
| MAS              | Makrophagen-Aktivierungssyndrom   |
| MCL              | Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)   |
| MIPI             | MCL International Prognostic Index  |
| NHL              | Non-Hodgkin-Lymphom   |
| n. z.            | Nicht zutreffend  |
| ORR              | Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)  |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)  |
| PD-L1            | Programmed Cell Death Ligand 1  |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| PMBCL            | Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)                             |
| PR               | Partielles Ansprechen (Partial Response)  |
| PRAC             | Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) |
| PSUR             | Periodic Safety Update Report   |
| r/r              | Rezidiert/refraktär   |
| R-CHOP           | Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison  |
| RCR              | Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus)                                       |
| RIST             | Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| RMP              | Risikomanagement-Plan   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SLL              | Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)  |
| SOX11            | SRY-Box Transcription Factor 11   |
| TLS              | Tumorlyse-Syndrom   |
| TNF              | Tumornekrosefaktor  |
| <i>TP53</i>      | Gen, das Tumorsuppressor p53 kodiert  |
| ULN              | Oberes Limit (Upper Limit of Normal)  |
| VerfO            | Verfahrensordnung   |
| WBC              | Leukozyten (White Blood Cells)  |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)   |
| ZNS              | Zentrales Nervensystem  |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Zulassung für Tecartus<sup>®</sup> wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) unter dem internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name, INN) „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ beantragt. In den USA hat Tecartus<sup>®</sup> unter dem Wirkstoffnamen „brexucabtagene autoleucel“ die Zulassung durch die

Food and Drug Administration (FDA) erhalten [1]. Dieser Name kann in der Europäischen Union (EU) derzeit jedoch nicht verwendet werden, da er noch nicht durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bestätigt wurde. Um die Lesbarkeit des Dossiers zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von KTE-X19 lautet „Tecartus® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.“ [2].

KTE-X19 wurde für die Indikation Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen [3]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4].

Der Zusatznutzen von KTE-X19 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens (unter Angabe der Aussagekraft) ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [5].

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 27. Mai 2020 (Vorgangsnummer 2020-B-052) stattgefunden [6]. Als zVT wurde eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation“ bestimmt. Da es sich bei KTE-X19 um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung jedoch anhand der Zulassungsstudie ZUMA-2. Ein Vergleich mit der zVT wird nicht verlangt.

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

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Neben öffentlich zugänglichen Quellen (SGB V, VerfO des G-BA, Approval Letter der FDA) wurden Dokumente verwendet, die der Gilead Sciences GmbH vorliegen (Fachinformation von KTE-X19, Orphan Designations der EMA, Niederschrift der G-BA Beratung).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter - Tecartus®. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/140415/download>. [Zugriff am: 09.02.2021]
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of mantle cell lymphoma. 2015.
4. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-052. 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Einleitung**

Das MCL (ICD-10-Code C83.1) ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems, die ihren Ursprung in der Mantelzone von Lymphfollikeln hat [1, 2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren und mit einem Anteil von ca. 70% sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen [3].

Mit einem Anteil von ca. 5-7% der malignen Lymphome ist das MCL ein seltener Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [3, 4]. NHL lassen sich grob in aggressive und indolente Verlaufsformen einteilen. Aggressive Lymphome, wie etwa das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), sind durch einen rasch progredienten Verlauf gekennzeichnet, viele Patienten sind jedoch durch eine intensive Kombinationschemotherapie heilbar. Indolente Lymphome, wie etwa das folliculäre Lymphom (FL), zeigen wiederum eine deutlich langsamere Progression und gelten in der Regel mit konventionellen Therapien als unheilbar, dennoch ist die Prognose oft günstig und viele Patienten können über 20 Jahre mit der Erkrankung leben [5]. Im Gegensatz zu den meisten anderen NHL-Entitäten entzieht sich das MCL zum Teil einer solchen Kategorisierung, da es sowohl einen häufig aggressiven Verlauf aufweist, im Gegensatz zu anderen aggressiven Lymphomen jedoch mit konventionellen Therapie nicht kurativ behandelbar ist [6].

#### **Ätiologie und Pathogenese**

##### ***Genetische und epigenetische Faktoren***

Das MCL entwickelt sich aus Prä-B-Zellen, die nach einer Reihe genetischer Mutationen zu malignen Tumorzellen werden und reifen B-Zellen der Mantelzone ähneln [3, 7]. Molekulares Kennzeichen und mutmaßlich initiales pathogenes Ereignis der Erkrankung ist die chromosomale Translokation t(11;14)(q13;q32) zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem Cyclin D1 (CCND1)-Gen auf Chromosom 11, die schon früh in der Pathogenese der Erkrankung zu einer Überexpression von Cyclin D1 führt [3, 4]. Cyclin D1 bindet an die Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin-dependent Kinases, CDK) 4 und 6 und trägt so durch Deregulierung des Zellzyklus maßgeblich zu ungebremster Proliferation und somit zur Entstehung des Tumors bei [8].

Die aberrante Überexpression von Cyclin D1 liefert jedoch alleine keine ausreichende Erklärung für die Entwicklung des MCL, sondern in aller Regel entsteht der volle Phänotyp durch das Auftreten sekundärer genetischer und epigenetischer Veränderungen [3, 4, 8]. Bei ca. 80% der Patienten mit MCL lassen sich neben der charakteristischen Translokation t(11;14) eine oder mehrere weitere Aberrationen identifizieren. Zu den am häufigsten mutierten Genen beim MCL gehören Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), CCND1 und Tumorsuppressor p53 (TP53), die auch in der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) involviert sind [4, 8].

In den letzten Jahren konnten zudem zwei unterschiedliche Varianten des MCL beschrieben werden (Abbildung 1). Hierbei ist die klassische, nodale Variante des MCL (80-90% der Fälle) neben der Translokation t(11;14) durch eine Positivität für SRY-Box Transcription Factor 11 (SOX11) und einen in der Regel unmutierten Immunglobulin-Schwerketten-Lokus gekennzeichnet, als Zeichen für eine fehlende Maturation der Ursprungszelle im Keimzentrum. Klinisch entspricht diese Variante dem typischen Krankheitsverlauf unter Beteiligung der Lymphknoten und weiterer extranodaler Beteiligung mit rascher und terminaler Progression im Rezidiv. Demgegenüber steht die seltenere leukämische, nicht-nodale Variante (10-20% der Fälle) mit fehlender SOX11-Expression und hypermutiertem Schwerkettenlokus. Klinisch finden sich hier häufig eher schleichende, indolente Krankheitsverläufe unter Beteiligung des peripheren Blutes, des Knochenmark und häufig der Milz [4, 7, 9, 10]. Diese Erkenntnisse wurden in der 2016 aktualisierten Lymphom-Klassifikation der WHO aufgegriffen, in der die zwei distinkten Typen des MCL unterschieden werden [7].

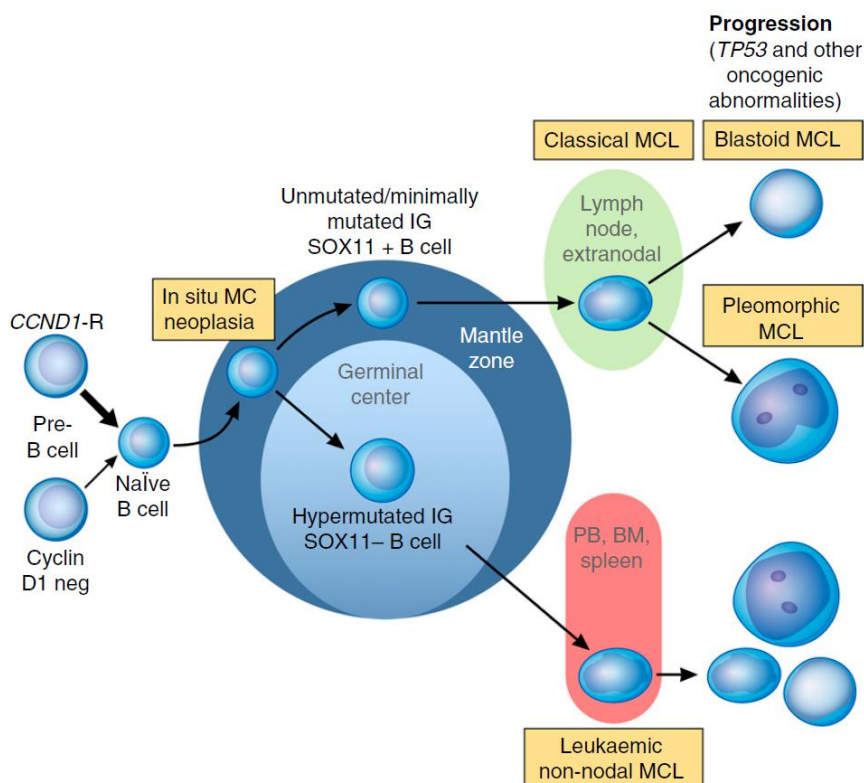


Abbildung 1: Angenommene Pathogenese der verschiedenen MCL-Subtypen

Quelle: [7]

Der Transkriptionsfaktor SOX11 kommt in normalen B-Zellen oder anderen B-Zell-Neoplasien nicht vor, seine aberrante Expression beim nodalen MCL lässt sich möglicherweise durch eine differenzierte Methylierung des SOX11-Promotors erklären, was auf epigenetische Einflüsse hindeutet. In MCL-Zellen hat SOX11 pleiotrope Effekte, darunter etwa die Beeinflussung der terminalen B-Zell-Differenzierung sowie die Induktion von Tumor-Angiogenese und eine Förderung des Lymphom-Wachstums. Auf dieser Basis wird SOX11 ebenfalls eine pathogene Rolle in aggressiven MCL zugeschrieben und die unterschiedliche klinische Präsentation des nodalen und nicht-nodalen MCL lassen sich zumindest teilweise erklären [4, 8]. Eine fehlende SOX11-Expression ist mit einem indolenten Verlauf des MCL und einer günstigen Prognose assoziiert [11].

### ***Einfluss des Tumormikromilieus***

Neben genetischen und epigenetischen Faktoren wird auch dem Tumormikromilieu eine Rolle in der Pathogenese des MCL zugesprochen [8]. Die Affinität von Tumorzellen für Gradienten bestimmter Chemokine sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen liefern mögliche Erklärungen für die extranodale Ausbreitung von Tumorzellen [12]. Die Adhäsion von MCL-Zellen an Stromazellen, etwa im Knochenmark, führt überdies zu einer Resistenz mancher Zellen gegenüber Chemotherapien und die Interaktion mit den Stromazellen unterstützt die Proliferation und das Überleben der Lymphom-Zellen [8, 13]. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass regulatorische T-Zellen und Makrophagen im MCL-Mikromilieu eine effektive Immunantwort inhibieren [8]. So konnte etwa gezeigt werden, dass MCL-Zellen durch Sezernieren von Monozytenkolonien-stimulierendem Faktor (Macrophage Colony-stimulating Factor, CSF-1) und Interleukin (IL)-10 die Eigenschaften von Makrophagen in ihrem Mikromilieu dahingehend verändern, dass sie die Proliferation und das Überleben der Lymphomzellen unterstützen [14]. Die Expression von Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1), die eine Inhibierung der Antitumorreaktion von T-Zellen bewirkt, wurde als weiterer Mechanismus identifiziert, über den sich MCL-Zellen möglicherweise vor einer Immunantwort schützen [15].

### **Symptomatik und Diagnostik**

Zur klinischen Präsentation des MCL gehören typischerweise eine Lymphknotenvergrößerung und häufig eine Beteiligung der Milz, des Knochenmarks und des peripheren Blutes, sowie möglicherweise weitere extranodale Beteiligung (häufig des Gastrointestinaltrakts) [4, 8]. Zu möglichen Symptomen zählt die sogenannte B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (siehe Stadieneinteilung) [3]. Da die Erkrankung in der Frühphase oft a- oder oligosymptomatisch verläuft, wird die Mehrzahl der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Eine limitierte Erkrankung ist demgegenüber häufig einer Zufallsdiagnose geschuldet [3, 4].

Die Erstdiagnose erfolgt vorzugsweise histologisch durch Biopsie eines befallenen Lymphknotens oder bei leukämischem Verlauf durch eine durchflusszytometrische Diagnostik aus peripherem Blut oder Knochenmark [16]. Tumorzellen zeigen dabei meist eine charakteristische Morphologie kleiner bis mittelgroßer Zellen mit unregelmäßigem gekerbtem Zellkern, jedoch gibt es auch verschiedene Varianten, bei denen sich die Zellen eher

lymphozytisch, blastär oder pleomorph präsentieren [3, 17]. Aufgrund ihres aggressiven Verhaltens sind besonders die zwei letzteren Befunde klinisch relevant [8]. Die Diagnostik umfasst außerdem die Bestimmung des Immunphänotyps (CD5<sup>+</sup>, CD19/20<sup>+</sup>) und eine Färbung des Proliferationsmarkers Ki-67. Obligater Bestandteil der Diagnostik ist die immunhistochemische Feststellung einer Überexpression von Cyclin D1 oder alternativ der Nachweis der Translokation t(11;14) in der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH). Ein kleiner Teil der MCL-Fälle ist Cyclin D1 negativ, hier finden sich jedoch oft Veränderungen von Cyclin D2 und D3 [18]. Zur Abgrenzung des nicht-nodalen MCL kann ein fehlender Nachweis von SOX11 die Diagnose unterstützen [3, 17].

Um das Ansprechen auf eine Therapie bewerten zu können, ist vor Therapiebeginn eine sorgfältige Evaluation der Krankheitsausbreitung notwendig (Staging) Hierzu gehören insbesondere eine Computertomografie (CT)-Untersuchung (Hals, Thorax, Abdomen, Becken) und eine Knochenmarkpunktion. Bei beschwerdefreien Patienten wird keine routinemäßige endoskopische Diagnostik empfohlen. Darüber hinaus sollten die gängigen allgemeininternistischen Untersuchungen durchgeführt werden: Ausführliche Anamnese mit Erfassung von B-Symptomen, Berufs- und Familienanamnese, körperliche Untersuchung sowie gängige Laboruntersuchungen (Blutbild, Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Schilddrüsenfunktion, Elektrophorese, Immunfixation, Infektionsstatus). Untersuchungsverfahren wie Elektrokardiografie (EKG) oder Echokardiografie können ebenfalls sinnvoll sein, um die Therapietoleranz des Patienten einzugrenzen [3, 17].

### ***Stadieneinteilung***

Für die Stadieneinteilung von malignen Lymphomen wird entweder die Ann Arbor-Klassifikation oder die Lugano-Klassifikation verwendet (Tabelle 3-1) [3, 17]. Dabei können die Lymphome je nach Ausbreitung in die Stadien I bis IV klassifiziert werden. Diese Klassifikation berücksichtigt sowohl die Zahl der betroffenen Regionen als auch die Lokalisation über- oder unterhalb des Zwerchfells. In der Ann Arbor-Klassifikation wird jedes Stadium zusätzlich in eine A- und eine B-Kategorie unterteilt, abhängig vom Vorhandensein von Allgemeinsymptomen („B-Symptome“) [3].



Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor und nach Lugano

| Stadium   | Ann-Arbor-Klassifikation <sup>a,b</sup>  | Lugano-Klassifikation  |
|---|--|--|
| <b>Stadium I</b>  | Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)   | Eine Lymphknotenregion (I/N) oder extranodale Lokalisation (I/E) betroffen   |
| <b>Stadium II</b>   | Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)            | Zwei oder mehr Lymphknotenregionen (II/N) oder extranodale Lokalisationen (II/E) auf einer Seite des Zwerchfells betroffen         |
| <b>Stadium III</b>  | Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E) | Lymphknotenregionen oder lymphoide Strukturen (z. B. Thymus, Waldeyerscher Rachenring) auf beiden Seiten des Zwerchfells betroffen |
| <b>Stadium III1</b>   | Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam  | -  |
| <b>Stadium III2</b>   | Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam  | -  |
| <b>Stadium IV</b>   | Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten   | Diffuse oder disseminierte Beteiligung extralymphatischer Organe   |
| <p>a: Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.</p> <p>b: Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von nicht erklärbarem Fieber &gt;38°C, nicht erklärbarem Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel), nicht erklärbarem Gewichtsverlust (&gt;10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten).</p> <p>Quellen: [3, 17]</p> |  |  |

### Prognostische Faktoren

Um die Prognose von Patienten mit MCL besser einschätzen zu können, wurde der MCL International Prognostic Index (MIPI) als erster für die Indikation spezifischer klinischer Risiko-Score entwickelt und validiert und ist heute als Instrument zur Risikoeinschätzung von Patienten mit MCL allgemein akzeptiert [4, 19, 20]. Für den MIPI wurden vier unabhängige prognosebestimmende Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben zeigten, identifiziert: Alter, Allgemeinzustand nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert (im Verhältnis zum oberen Limit [Upper Limit of Normal, ULN]) und Leukozytenzahl (White Blood Cells, WBC) [19, 20]. Mittels folgender Formel wird aus diesen vier Faktoren der MIPI-Wert eines Patienten berechnet:

$$\text{MIPI-Wert} = 0,03535 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,6978 \text{ (falls ECOG-PS} > 1, \text{sonst } 0) + 1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN}) + 0,9393 \times \log_{10}(\text{WBC pro } 10^{-6} \text{ L})$$

Auf Basis dieses Wertes können Patienten mit MCL drei Risikogruppen zugeordnet werden: Niedriges Risiko (MIPI-Wert  $<5,70$ ), mittleres Risiko (MIPI-Wert  $\geq 5,70$  aber  $<6,20$ ) und hohes Risiko (MIPI-Wert  $\geq 6,20$ ) [19]. Eine vereinfachte Version des MIPI mit hoher Konkordanz zum ursprünglichen Score, der im klinischen Alltag praktikabler in seiner Anwendung sein soll, ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Vereinfachter MIPI

| Punkte | Alter, Jahre | ECOG-PS | LDH/ULN       | WBC, $10^9/L$ |
|--------|--------------|---------|---------------|---------------|
| 0      | $<50$        | 0-1     | $<0,67$       | $<6,700$      |
| 1      | 50-59        | -       | 0,67-0,99     | 6,700-9,999   |
| 2      | 60-69        | 2-4     | 1,000-1,49    | 1,000-14,999  |
| 3      | $\geq 70$    | -       | $\geq 1,5000$ | $\geq 15,000$ |

Für jeden Faktor werden an einen Patienten 0-3 Punkte (für den ECOG-PS 0 oder 2 Punkte) vergeben, die auf maximal 11 Punkte aufsummiert werden. Eingeteilt werden die Risikogruppen nach den aufsummierten Punkten wie folgt: Niedriges Risiko (0-3 Punkte), mittleres Risiko (4-5 Punkte), hohes Risiko (6-11 Punkte).

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); MIPI: MCL International Prognostic Index; ULN: Oberes Limit (Upper Limit of Normal); WBC: Leukozyten (White Blood Cells)

Quelle: [19]

Ein weiterer bedeutender prognostischer Faktor ist die Proliferationsrate der Tumorzellen, gemessen anhand des Ki-67-Proteins [4, 9]. Ein Ki-67-Index von  $\geq 30\%$  (mehr als 30% teilungsaktiver Zellen im betrachteten Gewebeausschnitt) korrelierte in klinischen Studien mit einer kürzeren Überlebenszeit. Anhand eines kombinierten Scores (MIPI-c) aus MIPI und dichotomem Ki-67-Wert (mit einem Grenzwert von 30%) war es möglich, eine Studien-Kohorte von 508 MCL-Patienten in vier Risikogruppen mit unterschiedlicher 5-Jahres-Überlebensrate in einem Bereich von 17-85% einzuteilen [21]. Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der Einteilung der Risikogruppen gemäß des MIPI-c.

Tabelle 3-3: Einteilung der Risikogruppen gemäß MIPI-c

| MIPI Risikogruppe<br>(Wert im MIPI-c) | Ki-67 Wert<br>(Wert im MIPI-c) | MIPI-c Risikogruppe<br>(Summe der Werte) |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|
| Niedrig (0)                           | $<30\%$ (0)                    | Niedrig (0)                              |
| Niedrig (0)                           | $\geq 30\%$ (1)                | Niedrig-Mittel (1)                       |
| Mittel (1)                            | $<30\%$ (0)                    |  |
| Mittel (1)                            | $\geq 30\%$ (1)                | Hoch-Mittel (2)                          |
| Hoch (2)                              | $<30\%$ (0)                    |  |
| Hoch (2)                              | $\geq 30\%$ (1)                | Hoch (3)                                 |

MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); MIPI: MCL International Prognostic Index

Quelle: [21]

Die Kombination von MIPI und Ki67 im MIPI-c erlaubt eine verbesserte Unterscheidung insbesondere von Patienten mit sehr niedrigem oder sehr hohem Risiko. Während bisher der MIPI vor allem als prognostisches Instrument eingesetzt wurde, scheint eine Stratifikation unterschiedlicher Behandlungsstrategien auf Basis des MIPI-c zukünftig durchaus möglich.

Neben diesen eher sekundären Parametern haben unterschiedliche Untersuchungen insbesondere den Stellenwert von Alterationen des p53 Gens gezeigt. Insbesondere Mutationen zeigten hierbei eine starke Assoziation mit einer negativen Prognose. Einzelne Untersuchungen konnten dies auch für eine Überexpression in der Immunhistochemie zeigen. Von besonderer Relevanz ist hierbei, dass betroffene Patienten häufig auf Chemotherapie kein oder nur ein kurz andauerndes Ansprechen aufweisen [22]. Weiterführende Analysen des Europäischen Mantelzelllymphom Netzwerks zeigten, dass die Trias aus blastoide Morphologie, Ki67-Index  $\geq 30\%$  oder p53-Alteration hochsignifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, auch wenn nur einer dieser Parameter auftreten sollte [23].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

KTE-X19 wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das MCL ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems [1, 2]. Die meisten Patienten befinden sich bei der Diagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium, welches durch derzeit verfügbare Therapien in der Regel nicht heilbar ist [6]. Das Anwendungsgebiet von KTE-X19 umfasst zudem Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung, deren mediane Überlebenszeit nur noch 1-2 Jahre beträgt und für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht [4, 17, 24].

#### Therapiemöglichkeiten

Für jüngere Patienten ( $\leq 65$  Jahre), die für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) in Frage kommen, stellt dies die Standardtherapie in der Erstlinie dar [3, 17]. Eine Studie der Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC), zeigte zudem den klaren Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei diesen Patienten, sodass diese heute in aller Regel ebenfalls durchgeführt wird [25]. Bei älteren Patienten kommen primär konventionelle Immun-Chemotherapieregime, wie z. B. R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin, in Frage, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab [3]. Die Mehrzahl der Patienten erleidet jedoch innerhalb der ersten drei Jahre ein Rezidiv [3]. Insgesamt entwickelt sich bei fast allen Patienten nach der ersten Therapielinie eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung und die meisten Patienten durchlaufen in ihrer verbleibenden Lebenszeit noch mehrere weitere Therapielinien [6, 24].

Im Rezidiv kommen verschiedene Therapieoptionen in Frage. Die Auswahl des Regimes erfolgt dabei in Abhängigkeit von der erhaltenen Primärtherapie, dem Ansprechen und der Remissionsdauer [3, 17]. In der Vergangenheit war der Einsatz einer Immun-Chemotherapie üblich, bei frühen Rezidiven, genetischer Hochrisikokonstellation und jungen Patienten wurde als einzige potenziell kurative Therapieoption eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, AlloSCT) diskutiert [3, 17]. Eine Hochdosistherapie mit ASCT wird nur bei den wenigen Patienten erwogen, die diese in der Primärtherapie nicht erhalten hatten. Durch die Einführung zielgerichteter Therapien erfolgte eine wesentliche Erweiterung des therapeutischen Spektrums. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) werden die Wirkstoffe Ibrutinib, Lenalidomid, Tamsirolimus und Bortezomib empfohlen, wobei letzteres in Deutschland nur als Kombinationstherapie in der Erstlinie zugelassen ist [3]. Unter diesen Substanzen sticht der BTK-Inhibitor Ibrutinib aufgrund seiner Wirksamkeit hervor, Auch für die weiteren noch nicht

zugelassenen BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) besteht eine ähnliche Effektivität [26]. Bisher liegen keine direkten Vergleiche zwischen dem Einsatz von Ibrutinib und einer Chemoimmuntherapie im Rezidiv vor, eine retrospektive Studie zeigte aber insbesondere bei Patienten mit frühem Rezidiv eine Überlegenheit von Ibrutinib [27]. Bei insgesamt günstigem Nebenwirkungsprofil erfolgt daher zunehmend ein Einsatz ab der zweiten, spätestens aber ab der dritten Therapielinie. Die Therapie in höheren Linien ist aufgrund der heterogenen Verläufe häufig sehr individualisiert. Typisch für das rezidierte MCL ist jedoch ein akzentuiert degressives Therapieansprechen. In höheren Linien werden oft nur noch kurze Remissionen beobachtet, sodass für viele Patienten keine ausreichende therapeutische Option mehr besteht [6, 28]. Insbesondere Patienten nach Versagen einer BTK-Inhibitor-Therapie haben oft nur noch wenige therapeutische Optionen, da unter Chemotherapie oder anderen zielgerichteten Substanzen oft nur ein sehr kurzes Ansprechen zu verzeichnen ist [29, 30]. In dieser Situation besteht bisher praktisch kein therapeutischer Standard [4, 24].

### ***Limitationen aktueller Therapieoptionen***

Grundsätzlich bestehen unter den aktuellen Therapien für das MCL zwei wesentliche Limitationen: Fehlendes kuratives Potential und/oder ausgeprägte Nebenwirkungen der Therapien.

Unter den derzeitig verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL ist die AlloSCT der einzige potenziell kurative Ansatz [1, 3, 17]. Die Möglichkeit einer AlloSCT ist jedoch für viele Patienten aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht gegeben [31]. Eine zusätzliche Limitation besteht darin, dass nicht immer ein passender Spender zur Verfügung steht. Des Weiteren besteht das Risiko einer Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers (Graft-versus-host-disease, GVHD), einer schwerwiegenden Komplikation, die maßgeblich zur behandlungsbedingten Mortalität beiträgt. In einer Langzeitstudie mit 324 Patienten, die zwischen 2000 und 2008 eine AlloSCT mit dosisreduzierter Konditionierung (Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation, RIST) erhielten, betrug die behandlungsbedingte 1-Jahres-Mortalität 24%. Selbst bei unkompliziertem Verlauf erlitt zudem mehr als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv [31]. Insgesamt kommen daher nur wenige Patienten für eine AlloSCT in Frage und die Mehrheit der Patienten wird ohne kurative Intention mit einer erneuten Immun-Chemotherapie oder mit zielgerichteten Medikamenten behandelt. Ziel dieser Therapien ist es, die Erkrankung durch ein langanhaltendes Ansprechen und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen dauerhaft zu kontrollieren [9].

In der rezidierten/ refraktären Therapiesituation wurden in Studien mit verschiedenen Immun-Chemotherapien zwar Ansprechraten von 58-93% erreicht, das mediane PFS betrug jedoch weniger als 2 Jahre, was die unzureichende Krankheitskontrolle durch solche Therapien unterstreicht [8]. Zudem sind insbesondere die verschiedenen bei MCL-Patienten eingesetzten Chemotherapien mit erheblichen und teils kumulativen Toxizitäten assoziiert. Bei Anthrazyklin-haltigen Regimen, wie beispielsweise dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), ist vor allem das Auftreten kardiotoxischer Effekte in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis zu beachten [3, 32]. Zudem stellen Hämatotoxizitäten

eine der Hauptnebenwirkungen vieler Substanzen dar, beispielsweise des in den DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin)- und BAC (Bendamustin, Cytarabin)-Regimen enthaltenen Cytarabins [3]. Bei der Wahl eines Therapieregimes im rezidierten oder refraktären Stadium muss daher neben der Qualität und Dauer des Ansprechens auf die Primärtherapie auch die Toxizität der verschiedenen Substanzen und Schemata berücksichtigt werden [3, 17, 33]. Dies zieht wiederum Einschränkungen in der Therapieauswahl nach sich.

Eine besser verträgliche Alternative zu unspezifisch wirkenden chemotherapeutischen Substanzen können zielgerichtete Therapien darstellen. Die Behandlung von MCL-Patienten mit den drei in Deutschland zugelassenen zielgerichteten Therapien Ibrutinib, Lenalidomid und Temsirolimus geht jedoch ebenfalls mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen einher. Insbesondere Hämatoxizitäten, auch hoher Schweregrade, spielen hier eine wichtige Rolle [3, 34-36]. So kann beispielsweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt durch die Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern bei älteren Patienten eine Kontraindikation für die Behandlung mit Ibrutinib darstellen [17, 36]. In einer Phase III-Studie brachen 17% der Patienten die Therapie mit Ibrutinib und 32% die Therapie mit Temsirolimus aufgrund von Nebenwirkungen ab [37]. Insgesamt haben die Substanzen ein differentielles Nebenwirkungsprofil.

Zudem ist die Wirksamkeit der zielgerichteten Therapien limitiert. Da diese im Gegensatz zu KTE-X19 nicht einmalig verabreicht werden, sondern dauerhaft eingenommen werden, muss der langfristig erreichbare Nutzen für den Patienten jeweils gegenüber den Nebenwirkungen abgewogen werden. So wurden unter Lenalidomid in klinischen Studien Ansprechraten von etwa 30-40% erreicht, das mediane Progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) betrug dabei nur 4-9 Monate [35, 38]. Unter Temsirolimus betrug die Ansprechrate in der pivotalen Phase III-Studie nur 22%, das mediane PFS lag hier bei 4,8 Monaten [34]. Im Vergleich dazu weist Ibrutinib eine deutlich bessere Wirksamkeit auf, mit einer Ansprechrate von 77% und einem PFS von 15,6 Monaten [37, 39]. Allerdings liegt bei 10-35% der MCL-Patienten bereits vor Behandlungsbeginn eine primäre Resistenz gegenüber Ibrutinib vor und praktisch alle Patienten erleiden früher oder später ein Rezidiv [40]. In den klinischen Phase II- und Phase III-Studien mit Ibrutinib brachen bei einer medianen Beobachtungsdauer von 20 bzw. 15,3 Monaten 40% bzw. 45% der Patienten die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression ab [39, 41].

Zusammenfassend stehen für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung, insbesondere nach einer vorherigen Behandlung mit einem BTK-Inhibitor, nur begrenzt wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Mit Ausnahme der AlloSCT verfolgt keine davon einen kurativen Ansatz.

### **Therapeutischer Bedarf**

Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung des MCL und der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten Jahren, handelt es sich immer noch um eine in den meisten Fällen tödlich verlaufende Erkrankung. Auch wenn sich die Ansprechraten und das PFS in der Erstlinien-Behandlung verbessert haben, erleiden nahezu alle Patienten ein Rezidiv. Die

Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung stellt im Verlauf eine zunehmende Herausforderung dar. Die Therapiewahl ist neben dem Gesundheitszustand und Komorbiditäten der Patienten abhängig von der zuvor erhaltenen Primärtherapie und der initialen Remissionsdauer [9]. Insbesondere Patienten mit einem frühen Progress (<24 Monate) in der Erstlinie weisen eine sehr schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 6,6 Monaten auf [42]. Zudem verschlechtert sich die Prognose für Patienten generell mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Während laut einer retrospektiven Studie in den USA nach der Zweitlinien-Therapie das mediane OS noch 41,1 Monate (und das mediane PFS 14,0 Monate) beträgt, liegt das mediane OS von Patienten nach einer Drittlinien-Therapie bei 25,2 Monaten (und das mediane PFS bei 6,5 Monaten). Dies spiegelt sich auch in den Ansprechraten wieder. Die Objektive Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR), inklusive vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) und partiellem Ansprechen (Partial Response, PR), beträgt in der Zweitlinie noch 67% und verringert sich in der Dritt- und Viertlinie auf 51% bzw. 47% (siehe Abbildung 2) [6]. Eine Erhebung des britischen Haematological Malignancy Research Networks (HMRN) auf Basis einer vergleichsweise älteren Studienpopulation beziffert das mediane OS nach Zweit- und Drittlinien-Therapie auf nur 9,6 respektive 7,2 Monate [28]. Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, bei denen eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib versagt hat, ist mit einem berichteten medianen OS von 2,5 bis 12,5 Monaten die Prognose besonders schlecht, unabhängig von der Folgetherapie [29, 30, 43, 44].

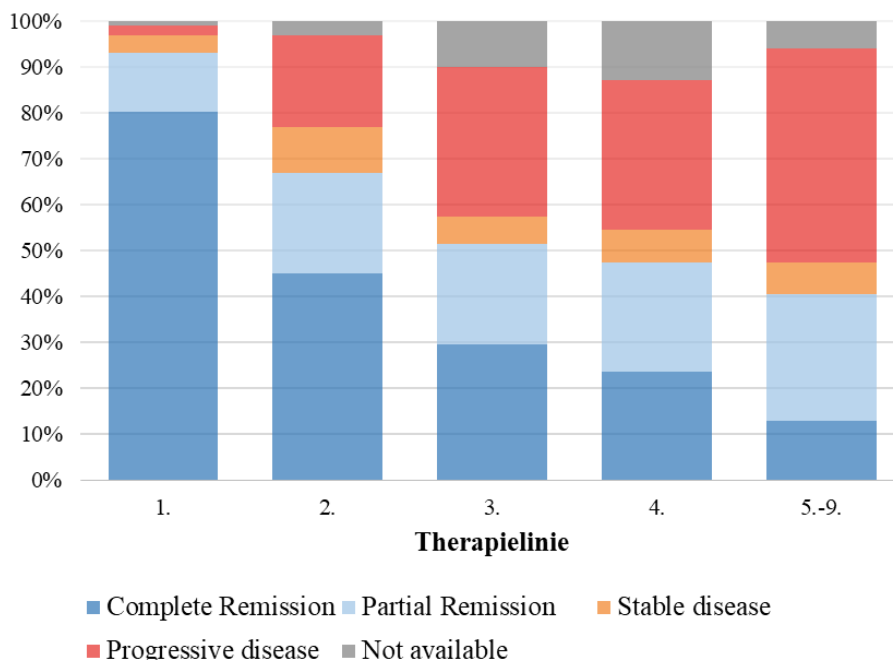


Abbildung 2: Ansprechen von Patienten mit MCL nach Therapielinie

Quelle: [6]

Die schlechte Prognose für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL spiegelt die bereits beschriebenen Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen wider. Der Therapieanspruch in dieser Situation ist nicht kurativ, zudem geht die eher moderate erreichbare Krankheitskontrolle oft mit erheblichen Toxizitäten einher. Entsprechend hoch ist der Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen für diese schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

### **Bedarfsdeckung durch KTE-X19**

Die autologe Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie KTE-X19 stellt für die Behandlung von Patienten mit MCL einen innovativen Therapieansatz dar, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die bislang nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Die neuartige Technologie der CAR-T-Zellen wird bereits erfolgreich zur Behandlung maligner Lymphome eingesetzt. Die CAR-T-Zell-Therapie Axi-Cel ist für die Behandlung von Patienten mit DLBCL und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) zugelassen [45]. Der molekulare Aufbau und der Wirkmechanismus von KTE-X19 sind prinzipiell vergleichbar mit Axi-Cel, die Besonderheiten des MCL machten jedoch eine Anpassung des Herstellungsprozesses notwendig. Im Gegensatz zu anderen Lymphomen, wie etwa dem DLBCL, sind beim MCL häufig Tumorzellen im peripheren Blut zu finden [46]. Im Herstellungsprozess von KTE-X19 aus autologen Zellen des Patienten werden daher an magnetische Beads gekoppelte anti-CD4 und anti-CD8 monoklonale Antikörper (monoclonal Antibody, mAb) eingesetzt, um mittels Positivselektion reife T-Zellen anzureichern und eine Kontamination durch Tumorzellen aus dem peripheren Blut auszuschließen [47, 48]. Durch dieses angepasste Herstellungsverfahren konnte der innovative Ansatz der CAR-T-Zell-Therapie auch für die Behandlung von MCL-Patienten verfügbar gemacht werden.

Mit KTE-X19 steht somit eine neuartige Therapieoption für MCL-Patienten zur Verfügung, die im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Therapien (mit Ausnahme einer AlloSCT) auf die Heilung der Patienten abzielt. In der Studie ZUMA-2 betrug die ORR in der primären Analyse 93%, der Anteil der Patienten mit CR 67%. Die hohen Ansprechraten spiegeln sich in einer 12-Monats OS Rate von 83% wider, was eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten darstellt. Das mediane OS und PFS war noch nicht erreicht. Diese Ergebnisse sind besonders eindrücklich, wenn in Betracht gezogen wird, dass die meisten Patienten (81%) bereits mindestens drei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten [49]. In einer späteren Follow-up-Analyse wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bestätigt [50]. Darüber hinaus besteht ein weiterer Vorteil der CAR-T-Zell-Therapie in ihrer einmaligen Gabe: Während Chemotherapien grundsätzlich mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden sind und auch die zielgerichteten Therapien dauerhaft gegeben werden müssen, wird KTE-X19 ebenso wie die anderen bisher zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien in der Regel nur einmalig verabreicht. In Einzelfällen kann nach einem initialen



Ansprechen und späteren Progress auch eine erneute Gabe von KTE-X19 in Betracht gezogen werden. In der ZUMA-2 Studie erhielten zwei Patienten eine zweite KTE-X19-Behandlung.

Für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung stellt KTE-X19 somit eine neue, vielversprechende und potenziell kurative Therapieoption dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Beim MCL handelt es sich um eine aggressive onkologische Erkrankung, bei der das mediane Überleben im Krankheitsrückfall oft nur 1-2 Jahre beträgt [4, 17, 24]. Gemäß der Definition der EU handelt es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung mit weniger als fünf Erkrankungen pro 10.000 Personen [51]. Wie für eine seltene Erkrankung zu erwarten, lassen sich der Literatur keine umfassenden und aktuellen Informationen zur Prävalenz und Inzidenz speziell für Deutschland entnehmen. Im Folgenden werden daher hauptsächlich Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen, die sich jedoch größtenteils auf die Gesamtheit der NHL beziehen und nicht differenziert nach einzelnen Entitäten, wie dem MCL, zur Verfügung stehen. Ergänzt werden die Angaben für Gesamtdeutschland durch Daten aus den Landeskrebsregistern der deutschen Bundesländer und des Tumorregisters München.

Um die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von NHL nutzen zu können, werden diese auf den Anteil von MCL-Patienten an allen NHL-Fällen bezogen. Dieser beträgt gemäß der MCL-Leitlinie der DGHO 5-7% [3].

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Mit einem Anteil von ca. 70% sind Männer deutlich häufiger von einem MCL betroffen als Frauen [3]. In der Literatur finden sich jedoch in den meisten Fällen keine nach Geschlechtern getrennten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz, sodass hier auf eine getrennte Darstellung verzichtet wird. Ebenso lassen sich zu altersspezifischen Unterschieden anhand der identifizierten Quellen keine Aussagen machen, auch wenn zu vermuten ist, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigen. Das mittlere Erkrankungsalter für das MCL liegt bei 65 Jahren [3].

### **Prävalenz**

Das RKI macht in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ keine getrennten Angaben zur Prävalenz des MCL alleine, diese lässt sich jedoch anhand der zusammengefassten Angaben für alle NHL abschätzen. Die 5-Jahres-Prävalenz für NHL in Deutschland wird in dem Bericht für 2016 mit 64.200 (davon 29.400 Frauen, 34.800 Männer) angegeben [52]. Bezieht man hierauf den Anteil an MCL-Patienten von 5-7%, ergibt sich eine Anzahl von 3.210-4.494 Patienten. Dies entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 82.521.700 (Stand 31.12.2016) einer 5-Jahres-Prävalenzrate von 3,89-5,45 je 100.000 Personen [53].

Bezogen auf die aktuellste Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.190.556 (Stand 30.09.2020) ergibt sich eine Spanne von 3.236-4.534 MCL-Patienten [54, 55].

### **Inzidenz**

Die Inzidenz des MCL lässt sich analog zum Vorgehen bei der Prävalenzabschätzung aus den Angaben des RKI zur Inzidenz des NHL ableiten. Im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ werden für das Jahr 2020 etwa 20.300 Neuerkrankungen (davon 9.100 Frauen, 11.200 Männer) prognostiziert [52]. Unter Anwendung des MCL-Anteils von 5-7% ergeben sich für die Inzidenz 1.051-1.421 Patienten. Dies entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 83.190.556 (Stand 30.09.2020) einer Inzidenzrate von 1,22-1,71 je 100.000 Personen [54].

Zusätzlich existieren auch Angaben des RKI speziell zur Inzidenz des MCL. Im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ wird die mittlere jährlich Zahl der MCL-Neuerkrankungen in den Jahren 2011-2013 bei Erwachsenen ab 15 Jahren mit 880 Patienten (davon 240 Frauen, 640 Männer) beziffert [56]. Bezogen auf die gemittelte deutsche Gesamtbevölkerung von 80.539.700 (Mittelwert der Jahre 2011-2013) ergibt sich eine Inzidenzrate von 1,09 je 100.000 Personen [57].

In den Landeskrebsregistern der deutschen Bundesländer Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein sind Fallzahlen zu MCL-Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C83.1, aktuell bis zum Jahr 2016, abrufbar [58-61]. Auch dem Tumorregister München lässt sich eine entsprechende Angabe für das Jahr 2016 entnehmen [62]. Aus den Daten für 2016 wurden rohe Inzidenzraten berechnet, indem die Fallzahlen auf den Stand der Bevölkerung des jeweiligen Bundeslandes (bzw. die im Tumorregister München erfasste Bevölkerung) im Jahr 2016 bezogen wurden [62, 63]. Die so ermittelten rohen Inzidenzraten ergeben eine Spanne von 0,91-1,73 pro 100,000 Personen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenzraten in deutschen Bundesländern 2016

| Bundesland                       | Bevölkerung 2016 | Neuerkrankungen 2016 | Inzidenzrate (pro 100.000) |
|----------------------------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| Hamburg                          | 1.810.438        | 21                   | 1,16                       |
| Niedersachsen                    | 7.945.685        | 93                   | 1,17                       |
| Nordrhein-Westfalen              | 17.890.100       | 238                  | 1,33                       |
| Schleswig-Holstein               | 2.881.926        | 50                   | 1,73                       |
| Tumorregister München            | 4.920.000        | 45                   | 0,91                       |
| <b>Spanne der Inzidenzraten:</b> |                  |                      | <b>0,91-1,73</b>           |
| Quellen: [55, 58-63]             |                  |                      |                            |

Die Spannen der Inzidenzraten aus den RKI-Daten (1,22-1,71 bzw. 1,09) und aus den Landeskrebsregistern (0,91-1,73) ergeben insgesamt eine Spanne von 0,91-1,73 pro 100.000 Personen. Bezogen auf die aktuellste Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.190.556 (Stand 30.09.2020) ergibt sich eine Spanne von 757-1.439 MCL-Patienten [54, 55].

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

Das RKI berichtet eine deutlich gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate für NHL. Gemäß RKI ist diese jedoch vor dem Hintergrund veränderter Diagnosekriterien zu sehen, da die chronisch lymphatische Leukämie inzwischen häufig zu den niedrig malignen NHL gezählt wird [52]. Konkrete Zahlen für das MCL nennt das RKI nicht. Daher liegen keine deutschen Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des MCL in Deutschland vor. Für die nachfolgende Darstellung der Entwicklung in den nächsten fünf Jahren (Tabelle 3-5) wird daher von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten ausgegangen, die auf die vorausberechnete Bevölkerung des jeweiligen Jahres bezogen werden [64]. Es ergeben sich dadurch nur minimale Veränderungen der Fallzahlen.

Tabelle 3-5: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz des MCL in den nächsten fünf Jahren

| Jahr | Vorausberechnete Bevölkerung <sup>a</sup> | Prävalenz   |            | Inzidenz    |            |
|------|---|-------------|------------|-------------|------------|
|      |   | Untergrenze | Obergrenze | Untergrenze | Obergrenze |
| 2021 | 83.495.000                                | 3.248       | 4.550      | 760         | 1.444      |
| 2022 | 83.591.000                                | 3.252       | 4.556      | 761         | 1.446      |
| 2023 | 83.654.000                                | 3.254       | 4.559      | 761         | 1.447      |
| 2024 | 83.682.000                                | 3.255       | 4.561      | 762         | 1.448      |
| 2025 | 83.674.000                                | 3.255       | 4.560      | 761         | 1.448      |

a: 14. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes. Variante G2L2W2 (Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat)  
Quellen: [55, 64]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| KTE-X19  | 119-170  | 105-149  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Zielpopulation für KTE-X19 umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Im Folgenden werden der Anteil der Zielpopulation an allen Patienten mit MCL sowie der Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der Zielpopulation schrittweise hergeleitet. Eine Übersicht der einzelnen Schritte ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

*Schritt 1: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien*

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit MCL, die zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben und sich somit in der dritten oder einer späteren Therapielinie (3L+) befinden, wird eine Analyse des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s.) herangezogen [65]. Nach Angaben einer repräsentativen Stichprobe von versorgungsrelevanten Zentren im Jahr 2019 werden 429-639 Patienten pro Jahr in der 3L behandelt. Entsprechende Angaben für Patienten, die in der 4L behandelt werden, belaufen sich nur noch auf 86-112 Patienten pro Jahr. Daten zur Behandlung der Patienten über die 4L hinaus liegen nicht vor.

*Schritt 2: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemische Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen*

Für die Abschätzung des Anteils der MCL-Patienten in 3L+, die mit zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, vorbehandelt sind, werden Daten aus dem Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor MCL 3L+ von O.I.s herangezogen [65]. Der TherapieMonitor umfasst die retrospektive, anonymisierte Dokumentation von Therapieverläufen bei MCL-Patienten in der 3L+ in Universitätskliniken, nicht-universitären Krankenhäusern sowie hämato-onkologischen Praxen in Deutschland. Einschlusskriterien für die Patienten waren a) eine gesicherte MCL-Diagnose und b) eine Therapieentscheidung bezüglich einer kausalen Therapie des MCL in der 3L+ im zweiten Halbjahr 2019. Es wurden 98 Patienten an 30 Einrichtungen in die Erhebung eingeschlossen.

Fast alle Patienten (98%) erhielten in der 1L eine Chemotherapie (i. d. R. CHOP) in Kombination mit Rituximab. Auch in der 2L wurde die Mehrheit der Patienten mit einer Kombination von Chemotherapie (Bendamustin) und Rituximab behandelt. Somit haben praktisch alle Patienten in der 3L+ bereits zwei systemische Therapien erhalten.

Der Anteil der Patienten, die in der 2L eine Therapie mit Ibrutinib, dem derzeit einzigen in Deutschland zugelassenen BTK-Inhibitor, erhalten hatten, lag bei 18%. Angewendet auf die in Schritt 1 beschriebenen 429-639 Patienten in der 3L ergeben sich damit 77-115 Patienten in der 3L, die mit Ibrutinib vorbehandelt wurden.

Weitere Daten aus dem TherapieMonitor MCL 3L+ zeigen, dass 49% der Patienten in der 3L mit Ibrutinib behandelt werden. Somit ergeben sich unter Berücksichtigung der in Schritt 1 beschriebenen 86-112 Patienten in der 4L weitere 42-55 Patienten, die in der 3L mit Ibrutinib vorbehandelt wurden.

In der Summe ergibt dies 119-170 Patienten in der 3L oder 4L, die mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib vorbehandelt wurden, und somit die Zielpopulation bilden.

### *Schritt 3: Anteil der GKV-Patienten*

Im Jahr 2019 waren 73.052.555 Personen in Deutschland gesetzlich krankenversichert [66]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 von 83.166.711 (Stand 31.12.2019) entspricht dies einem Anteil von 87,84% [67]. Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation an, ergibt sich eine Spanne von 105-149 GKV-versicherten erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation

| #   | Parameter   | Anteil     | Anzahl Patienten           | Quelle |
|---|---|------------|----------------------------|--------|
| 1   | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien<br>3L<br>4L  |            | 429-639<br>86-112          | [65]   |
| 2   | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen<br>Patienten in 3L mit Ibrutinib in 2L<br>Patienten in 4L mit Ibrutinib in 3L<br>Summe: Patienten mit Ibrutinib in 2L-3L | 18%<br>49% | 77-115<br>42-55<br>119-170 | [65]   |
| 3   | Anteil der GKV-Patienten  | 87,84%     | 105-149                    | [66]   |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)<br>Quelle: [55] |   |            |                            |        |

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)                    | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| KTE-X19   | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | Beträchtlich             | 105-149                         |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |  |                          |                                 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von KTE-X19 für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach mindestens zwei systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt und gilt für die gesamte Zielpopulation.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs diente die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere in Form von Übersichtsartikeln. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers und der EMA verwendet.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des MCL in Deutschland wurden die veröffentlichten Berichte des RKI sowie aktuelle Leitlinien zur Behandlung des MCL durchsucht. Außerdem wurden Angaben der Landeskrebsregister der deutschen Bundesländer und des Tumorregisters München verwendet.

Angaben zum Bevölkerungsstand und zur Anzahl der GKV-Mitglieder wurden den Internetseiten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

Zudem wurden Datenerhebungen des Marktforschungsinstituts O.I.s. herangezogen.



Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor MCL 3L+ von O.I.s ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit MCL, die durchgeführt worden ist mit dem Ziel, die Versorgungsrealität des MCL in der 3L+ in Deutschland zu analysieren und abzubilden. Im Fokus stand neben der Erhebung von Patienten- und Krankheitscharakteristika der Anteil an verschiedenen Therapieoptionen in den einzelnen Linien. Basierend auf den Daten in der Patientenakte wurden retrospektiv für den gesamten Therapieverlauf die Therapiemaßnahmen erhoben.

Die Stichprobe des TherapieMonitor MCL 3L+ im 2. Halbjahr 2019 umfasste 98 Patienten an 30 Zentren (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Übersicht teilnehmender Zentren und auswertbarer Patienten im 2. Halbjahr 2019

|  | <b>2. Halbjahr 2019</b> |
|--|-------------------------|
| <b>Dokumentierende Zentren</b>                 | 30                      |
| Universitätskliniken                           | 2                       |
| Nicht-universitäre Krankenhäuser               | 13                      |
| Hämato-onkologische Praxen                     | 15                      |
| <b>Alle auswertbaren MCL-Patienten in 3L+</b>  | 98                      |
| MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |                         |

Alle Patienten, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Dokumentation aufgenommen:

- 1) MCL-Diagnose (C83.1)
- 2) Patient befindet sich in der 3L+ auf der Basis eines Eintrags in der Patientenakte
- 3) Eine Therapieentscheidung (Start, Änderung oder Ende einer Therapie) fand zwischen Juli und Dezember 2019 statt

Basierend auf den vorhandenen Daten in der Patientenakte wurde retrospektiv für den gesamten Therapieverlauf der einzelnen anonymisierten Patienten die Dokumentation in einem online Dokumentationsbogen in der jeweils aktuellen Version von secuTrial™ (iAS GmbH, Berlin) durchgeführt. Der Dokumentationsbogen wurde von OIs und Gilead Sciences GmbH entwickelt und den aktuellen Zulassungssituationen angepasst.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Schieber M, Gordon LI, Karmali R. Current overview and treatment of mantle cell lymphoma. *F1000Res*. 2018;7.
2. Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:2.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom*. 2019.
4. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
5. Blaes AH, Ma L, Zhang Y, Peterson BA. Quality of life appears similar between survivors of indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52(11):2105-10.
6. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019;9(6):50.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
8. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1256-69.
9. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-56.
10. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012;72(20):5307-16.
11. Narurkar R, Alkayem M, Liu D. SOX11 is a biomarker for cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Biomark Res*. 2016;4:6.
12. Burger JA, Ford RJ. The microenvironment in mantle cell lymphoma: cellular and molecular pathways and emerging targeted therapies. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(5):308-12.
13. Rudelius M, Rosenfeldt MT, Leich E, Rauert-Wunderlich H, Solimando AG, Beilhack A, et al. Inhibition of focal adhesion kinase overcomes resistance of mantle cell lymphoma to ibrutinib in the bone marrow microenvironment. *Haematologica*. 2018;103(1):116-25.
14. Papin A, Tessoulin B, Bellanger C, Moreau A, Le Bris Y, Maisonneuve H, et al. CSF1R and BTK inhibitions as novel strategies to disrupt the dialog between mantle cell lymphoma and macrophages. *Leukemia*. 2019;33(10):2442-53.
15. Wang L, Qian J, Lu Y, Li H, Bao H, He D, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells. *Haematologica*. 2013;98(9):1458-66.
16. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(6):710-25.

17. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv62-iv71.
18. Martín-García D, Navarro A, Valdés-Mas R, Clot G, Gutiérrez-Abril J, Prieto M, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood.* 2019;133(9):940-51.
19. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):558-65.
20. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1338-46.
21. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1386-94.
22. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017;130(17):1903-10.
23. Dreyling M, Hoster E, Unterhalt M, Rosenwald A, Kluin-Nelemans H, Hermine O, et al. Clinical Outcome of Mantle Cell Lymphoma Patients with High Risk Biology (high Ki-67, blastic MCL, or high p53 expression). *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):3996.
24. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol.* 2019;185(5):940-4.
25. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1250-60.
26. Rule S, Chen RW. New and emerging Bruton tyrosine kinase inhibitors for treating mantle cell lymphoma - where do they fit in? *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):749-56.
27. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia.* 2020.
28. Smith A, Roman E, Appleton S, Howell D, Johnson R, Burton C, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol.* 2018;181(2):215-28.
29. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma- a "real world" study. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):528-35.
30. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(12):1559-63.
31. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J, et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(5):617-24.

32. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
33. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(8):1814-28.
34. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3822-9.
35. Trneny M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-31.
36. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015;126(6):739-45.
37. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia.* 2018;32(8):1799-803.
38. Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Robertson MJ, Avivi I, et al. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001(EMERGE) pivotal trial. *Br J Haematol.* 2015;170(4):496-503.
39. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10020):770-8.
40. Hershkovitz-Rokah O, Pulver D, Lenz G, Shpilberg O. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects. *Br J Haematol.* 2018;181(3):306-19.
41. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16.
42. Eskelund CW, Kolstad A, Glimelius I, Rätty R, Gjerdrum LR. Early progression of mantle cell lymphoma depicts a high-risk disease with poor response to subsequent therapies and a dismal outcome. *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):242.
43. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2019;104(2):e68-e71.
44. McCulloch R, Visco C, Frewin R, Phillips N, Eyre TA, Tucker D, et al. R-BAC Maintains High Response Rate in Mantle Cell Lymphoma Following Relapse on BTK Inhibitor Therapy. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):3989.
45. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Yescarta®. Stand: Juni 2020.
46. Gu J, Huh YO, Jiang F, Caraway NP, Romaguera JE, Zaidi TM, et al. Evaluation of peripheral blood involvement of mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization in comparison with immunophenotypic and morphologic findings. *Mod Pathol.* 2004;17(5):553-60.
47. Better M, Chiruvolu V, Sabatino M. Overcoming Challenges for Engineered autologous T Cell Therapies. *Cell & Gene Therapy Insights.* 2018;4(4):173-86.

48. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-C19-102 - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2018.
49. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-42.
50. Kite Pharma Inc. Summary of ZUMA-2 Update Analysis (Data Cutoff 31 December 2019). 2020.
51. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
52. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf;jsessionid=58FB186B95D59F83C5BBC4C2C8E0EAAA.2\\_cid290?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=58FB186B95D59F83C5BBC4C2C8E0EAAA.2_cid290?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 05.02.2021]
53. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2016. 2017. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]
54. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2020. 2020. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]
55. Gilead Sciences GmbH. Berechnungen zur Inzidenz, Prävalenz und Zielpopulation. 2021.
56. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter:  
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 09.02.2021]
57. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2011-2013. 2015. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.02.2020]
58. Hamburgisches Krebsregister. Datenabfrage. 2020. Verfügbar unter:  
<http://datenabfrage.krebsregister-hamburg.de/>. [Zugriff am: 09.02.2021]
59. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage. 2020. Verfügbar unter:  
<https://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/daten/datenbankabfrage/39-daten/datenbankabfrage/91-datenbankabfrage2003>. [Zugriff am: 09.02.2021]
60. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Interaktive Datenbankabfrage. 2020. Verfügbar unter:  
<https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/interaktive-datenbankabfrage/>. [Zugriff am: 09.02.2021]

61. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage>. [Zugriff am: 09.02.2021]
62. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom. Inzidenz und Mortalität. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831\\_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
63. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag (31.12.2016). 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 09.02.2021]
64. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>. [Zugriff am: 09.02.2021]
65. OncologyInformationService (O.I.s). Projekt: Analyse von erwachsenen Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL), nach zwei oder mehr Vortherapien, einschließlich einem BTK-Inhibitor zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Versorgungsforschungsprojekt Mantelzell-Lymphom. 2. Halbjahr 2019. 2021.
66. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|--|--------------------|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |                    |  |   |
| KTE-X19   | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | Einmalige Infusion | 1  | 1   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |                    |  |   |
| Nicht zutreffend  |  |                    |  |   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)</p> |  |                    |  |   |

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

KTE-X19 ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, indiziert. KTE-X19 wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [1].

Eine zVT ist nicht zutreffend, da KTE-X19 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen ist [2, 3] Entsprechend wird keine zVT dargestellt und somit nicht weiter im Abschnitt 3.3 berücksichtigt.



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Behandlungsmodus   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|--------------------|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |                    |  |
| KTE-X19   | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | Einmalige Infusion | 1  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |                    |  |
| Nicht zutreffend  |  |                    |  |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)</p> |  |                    |  |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                         | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)   | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)   |
|--|--|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |  |  |
| KTE-X19  | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | 1  | Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion | Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |  |  |
| Nicht zutreffend   |  |  |  |  |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; MCL: MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |  |  |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

KTE-X19 wird dem Patienten als Einmalgabe verabreicht. Für die Herstellung von KTE-X19 werden dem Patienten zunächst körpereigene Leukozyten im Rahmen einer Zellapherese entnommen. Anschließend werden an magnetische Beads gekoppelte anti-CD4 und anti-CD8 mAb eingesetzt, um die im Aphereseprodukt enthaltenen T-Zellen durch eine Positivselektion anzureichern. Zur Herstellung von KTE-X19 werden die patientenindividuellen T-Zellen zunächst aktiviert und ex vivo mittels retroviraler Transduktion modifiziert, sodass sie letztendlich den CAR an der Zelloberfläche exprimieren. Der patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL für eine Zieldosis von  $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  Zellen/kg) mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(z.B. Apothekenabgabepreis oder andere<br>geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |   |
| KTE-X19   | 360.000,00 € für eine patientenindividuelle<br>Infusion  | 360.000,00 € für eine<br>patientenindividuelle Infusion             |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |
| Nicht zutreffend  |  |   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  |  |   |

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

KTE-X19 ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt [1]. Vorliegend werden daher die Kosten für den stationären Bereich dargestellt. Krankenhäuser erhalten KTE-X19 im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer. Das Produkt ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet, weshalb hierzu Angaben des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen werden. Nach diesen Herstellerangaben beträgt der Verkaufspreis 360.000,00 €. Der Verkaufspreis von KTE-X19 beinhaltet den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess und den Transport des Produktes zum Krankenhaus.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung   | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |  |   |
| KTE-X19  | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | Lymphodepletion   |  |   |
|  |  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Fludarabin)      | 3  | 3   |
|  |  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cyclophosphamid) | 3  | 3   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                          | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
|   |   | Fludarabin                                | 3  | 3   |
|   |   | Cyclophosphamid                           | 3  | 3   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |  |   |
| Nicht zutreffend  |   |   |  |   |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |   |   |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineleistungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet [4-6].

Vor der Administration von KTE-X19 ist gemäß Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> und Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von KTE-X19 verabreicht werden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                             | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 3 x 81,00 € = 243,00 €      |
| <i>Lymphodepletion</i><br>Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup>                 | 71,23 €                     |
| Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>   | 668,40 €                    |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  |                             |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Hilfstaxe kann die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung mit 81 € abgerechnet werden [7].

Vor der Gabe von KTE-X19 ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer 3-tägigen intravenösen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist die Verabreichung von Cyclophosphamid bzw. Fludarabin in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. 30 mg/m<sup>2</sup> vorgesehen.

Der Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin richtet sich nach der Körperoberfläche der Patienten. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur Körpergröße wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen. Die Körperoberfläche wurde anhand der Du Bois-Formel errechnet [8]. Das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen mit 68,7 kg und bei Männern mit 85,0 kg angegeben. Die durchschnittliche Körpergröße für eine erwachsene Frau liegt bei 166 cm und für einen erwachsenen Mann bei 179 cm [9].

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde eine durchschnittliche Dosis von 950 mg für Cyclophosphamid und von 57 mg für Fludarabin ermittelt. Hieraus ergeben sich der in Tabelle 3-16 dargestellte Gesamtverbrauch und die entsprechenden Kosten.

Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion

|                           | <b>Cyclophosphamid<br/>500 mg/m<sup>2</sup></b> | <b>Fludarabin<br/>30 mg/m<sup>2</sup></b> |
|---------------------------|---|---|
| <b>Verbrauch pro Gabe</b> | 950 mg  | 57 mg                                     |
| <b>Gesamtverbrauch</b>    | 6 Flaschen à 500 mg                             | 6 Flaschen à 50 mg                        |
| <b>Kosten</b>             | 71,23 €   | 668,40 €                                  |
| Quelle: [10]              |   |   |



Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                          | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung   | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |   |   |
| KTE-X19   | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Fludarabin)      | 243,00 €                                  |
|   |  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cyclophosphamid) | 243,00 €                                  |
|   |  | Fludarabin  | 668,40 €                                  |
|   |  | Cyclophosphamid   | 71,23 €                                   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |   |
| Nicht zutreffend  |  |   |   |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |  |   |   |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                          | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |  |   |  |  |
| KTE-X19   | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen | 360.000,00 €                                 | 739,63 €  | 486,00 €   | 361.225,63 €                             |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |  |   |  |  |
| Nicht zutreffend  |  |  |   |  |  |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma) |  |  |   |  |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit KTE-X19 infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Bei der Anwendung von KTE-X19 wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen, eine ambulante Behandlung ist nicht möglich.

Für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien wurden vom G-BA Maßnahmen zur Qualitätssicherung erarbeitet. Diese sollen den Patienten den Zugang zu einer CAR-T-Zell Therapie bei einem Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Es wurden darin Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen. Diese betreffen das ärztliche sowie das nicht-ärztliche Personal, die Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung und in der Zelltherapie, die Indikationsstellung und Aufklärung, sowie die Infrastruktur und Organisation in der Behandlungseinrichtung. In der aktuell gültigen Fassung der Qualitätssicherungsmaßnahmen vom 17. September 2020 werden die Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung auf die Indikationen akute B-Vorläuferzell-Leukämie (C91.0 nach ICD-10-GM-2020) und großzellige B-Zell-Lymphome (C83.3, C85.1 oder C85.2 nach ICD-10-GM-2020) beschränkt, da für diese Indikationen bereits CAR-T-Zell-Produkte in Deutschland zugelassen sind [11]. Mit der Zulassung von KTE-X19 in der Indikation MCL (C83.1 nach ICD-10-GM-2020) müssen dementsprechend Anforderungen speziell für Patienten mit dieser Grunderkrankung ergänzt werden. Derzeit haben in Deutschland 26 klinische Zentren einen Vertrag mit mindestens einem der kommerziellen Hersteller von CAR-T-Zellen abgeschlossen.

Die Zielpopulation für KTE-X19 wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 105-149 Patienten geschätzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit KTE-X19 erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Auswahl geeigneter Patienten durch die behandelnden Ärzte sehr sorgfältig erfolgt. Laut einer Umfrage der DGHO zu den beiden bereits zugelassenen CAR-T-Zell-Produkten aus dem Mai 2020, lag die Zahl der an den deutschen Zentren bisher pro Jahr durchgeführten CAR-T-Zelltherapien deutlich unterhalb der Schätzungen für die Patientenzahlen aus den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren [12].

***Kontraindikation***

Gemäß der Fachinformation ist KTE-X19 bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Cryostor CS10, Natriumchlorid und Humanalbumin) kontraindiziert. Es sind ebenfalls die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion (Fludarabin und Cyclophosphamid) zu berücksichtigen [1]. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

***Therapieabbruch***

Die Behandlung mit KTE-X19 erfolgt mittels einer Einmalgabe. Ein Therapieabbruch ist somit nicht zutreffend.

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

Da die Jahrestherapiekosten auf den Angaben der Fachinformation beruhen, wird auf Basis der Versorgungssituation von keiner Veränderung der Kosten ausgegangen.

**3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Als Quellen für die Informationen im Abschnitt 3.3 dienten die entsprechenden Fachinformationen. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)) entnommen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of mantle cell lymphoma. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-ALL\\_D-376\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_TrG.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]

7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2020-12\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_gueltig\\_ab\\_15.12.2020.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2020-12_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_15.12.2020.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
9. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]
10. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4477/2020-09-17\\_AM-RL\\_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4477/2020-09-17_AM-RL_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf). [Zugriff am: 09.02.2021]
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). CAR-T-Zelltherapie. Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-status-20200722.pdf>. [Zugriff am: 09.02.2021]

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von KTE-X19 (Tecartus®) entnommen [1]. Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Tecartus muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus besser zu verstehen.

#### **Dosierung**

Tecartus ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Einzeldosis Tecartus enthält  $2 \times 10^6$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne:  $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$  Zellen/kg) oder maximal  $2 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber in ca. 68 ml Dispersion in einem Infusionsbeutel.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 3 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)*

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> und Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Tecartus intravenös verabreicht werden.

### *Prämedikation*

- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1.000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### *Überwachung nach der Infusion*

- Die Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten zu überwachen. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind*

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.



***Art der Anwendung***

Tecartus darf nur intravenös angewendet werden.

Tecartus darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

***Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels***

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Tecartus handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

***Vorbereitung für die Infusion***

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Tecartus-Metallkassette übereinstimmt.
- Der Tecartus-Infusionsbeutel darf nicht aus der Metallkassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Infusionsbeutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Metallkassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Metallkassette mit denen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Tecartus bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Tecartus darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Tecartus bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C-25 °C) stabil. Die Tecartus-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

### *Verabreichung*

- Nur zur autologen einmaligen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Beutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Beutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol Natrium pro ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis verabreicht wurde.

Anweisungen zur Handhabung, versehentlichen Exposition und Beseitigung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

### **Gegenanzeigen**

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

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

### **Allgemein**

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Die Patienten sind in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten zu überwachen. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Empfehlen Sie den Patienten, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Nebenwirkungen auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen ist, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung zu ziehen.

### **Gründe für einen Aufschub der Behandlung**

Aufgrund der Risiken, die mit der Tecartus-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie) einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung.
- Aktive Graft-versus-host-disease (GVHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Verabreichung der Chemotherapieschema zur Lymphodepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten hat, aufgeschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphodepletion erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### **Serologische Untersuchungen**

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tecartus ist ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

### **Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen**

Mit Tecartus behandelte Patienten dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

### **Aktives Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)**

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom, definiert als nachweisbare maligne Zellen in der Cerebrospinalflüssigkeit oder

mittels Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen, vor. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecartus bei dieser Patientengruppe nicht bekannt.

### ***Begleiterkrankung***

Patienten mit einer aktiven Erkrankung des ZNS in der Anamnese oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion waren von der Studie ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

### ***Zytokin-Freisetzungssyndrom***

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Tecartus wurde ein schweres CRS, das lebensbedrohlich sein kann, sehr häufig beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 3 Tage betrug (Spanne: 1 bis 13 Tage). Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse zu überwachen, wie z. B. hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Schüttelfrost, Tachykardie und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-19 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

### ***Behandlung des Tecartus-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms***

Vor der Tecartus-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-19). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoxymetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung indiziert.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sollten erwogen werden. In manchen Fällen kann im Zusammenhang mit einem CRS ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) auftreten.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen.

Tecartus expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Tecartus-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

| CRS-Schweregrad (a)   | Tocilizumab  | Kortikosteroide  |
|---|--|--|
| <b>Schweregrad 1</b><br>Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).  | Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg).   | n. z.  |
| <b>Schweregrad 2</b><br>Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an.<br>Sauerstoffbedarf weniger als 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades (b).                | Tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen. | Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln.<br>Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 1 behandeln.  |
| <b>Schweregrad 3</b><br>Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an.<br>Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades. | Gemäß Schweregrad 2  | Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen, bis Schweregrad 1 erreicht ist, dann Kortikosteroide ausschleichen.<br>Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln. |

| CRS-Schweregrad (a)   | Tocilizumab         | Kortikosteroide   |
|---|---------------------|---|
| <b>Schweregrad 4</b><br>Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis). | Gemäß Schweregrad 2 | Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. |
| n. z.: nicht zutreffend<br>(a) Lee et al 2014<br>(b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-20<br>(c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab   |                     |   |

### Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Tecartus behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen (Enzephalopathie, Verwirrheitszustände oder Delirium, Bewusstseinsbeschränkung, Krampfanfälle, Aphasie) beobachtet, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen 8 Tage betrug (Spanne: 1 bis 262 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit neurologischen Toxizitäten vom Schweregrad 2 oder höher sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen

| Bewertung des Schweregrades | Gleichzeitiges CRS  | Kein gleichzeitiges CRS   |
|-----------------------------|---|---|
| Schweregrad 2               | Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. | Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen. |

| Bewertung des Schweregrades | Gleichzeitiges CRS  | Kein gleichzeitiges CRS   |
|-----------------------------|---|---|
|                             | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.   |   |
| Schweregrad 3               | Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen und gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln. | Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln. |
|                             | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.   |   |
| Schweregrad 4               | Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.   | Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.                                 |
|                             | Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.   |   |

### ***Infektionen und febrile Neutropenie***

Schwerwiegende Infektionen, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Tecartus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind vor, während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Prophylaktische Antibiotika sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung anzuwenden.

Nach Tecartus-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und Virusreaktivierung (z. B. HHV-6 und progressive multifokale Leukoencephalopathie). Bei

Patienten mit neurologischen Ereignissen sollte die Möglichkeit solcher Infektionen in Betracht gezogen werden und es sollten entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

### ***Virusreaktivierung***

Eine Virusreaktivierung, z. B. eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminanten Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

### ***Länger anhaltende Zytopenien***

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Tecartus-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Nach Tecartus-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild des Patienten ist nach der Tecartus-Infusion zu überwachen.

### ***Hypogammaglobulinämie***

Bei Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Tecartus behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen und im Falle rezidivierender Infektionen durch Vorbeugung von Infektionen, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien zu handhaben.

### ***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von DMSO oder residualem Gentamicin in Tecartus auftreten.

### ***Sekundäre Malignome***

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

### ***Tumorlysesyndrom (TLS)***

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Tecartus-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.



***Vorherige Stammzelltransplantation (GVHD)***

Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben und an einer aktiven akuten oder chronischen GVHD leiden, die Behandlung erhalten, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Tecartus eine Verschlimmerung der GVHD eintreten kann.

***Frühere Anti-CD19-Therapie***

Tecartus wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, entsprechend 15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Tecartus beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

***Lebendimpfstoffe***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Tecartus-Therapie wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Tecartus-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung***

Vor Beginn der Tecartus-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Tecartus auszusprechen.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tecartus bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tecartus durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fötalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Tecartus bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Tecartus-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen. Bei Neugeborenen von mit Tecartus behandelten Müttern sollte die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

### ***Fertilität***

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tecartus auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tecartus hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, sollten Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

### **Überdosierung**

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Tecartus vor.

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es handelt sich bei KTE-X19 um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2].

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

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

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

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

Für KTE-X19 liegt kein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex IID [2]:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

## **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Kernelemente:

### ***Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung***

Um die Risiken im Zusammenhang mit der Tecartus-Behandlung zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Tecartus abgeben, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen.

Vor der Behandlung von Patienten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die direkte Verfügbarkeit in der Klinik von mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) für jeden Patienten sorgen. Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Tecartus wird nur an Krankenhäuser und zugehörige Zentren ausgeliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

***Schulungsprogramm*** – Vor dem Inverkehrbringen von Tecartus im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

### ***Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tecartus in Verkehr gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Tecartus verschreibt, abgibt und verabreicht, einen Leitfaden erhält, zur:

- Bereitstellung von Informationen über die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie über die Bedeutung an einer solchen Studie mitzuwirken
- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Tecartus zur Verfügung steht. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu weiteren Dosen Tocilizumab haben

*Schulungsprogramm für Patienten*

Information und Aufklärung der Patienten zu:

- Risiken eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tecartus
- Notwendigkeit, die Symptome unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden
- Notwendigkeit, sich nach der Tecartus-Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe der Einrichtung aufzuhalten, in der Tecartus gegeben wurde
- Notwendigkeit, den Patientenpass zu jedem Zeitpunkt mitzuführen

**Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-21: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

| <b>Beschreibung</b>  | <b>Fällig am</b>   |
|--|--|
| Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll eine prospektive Studie auf Basis von Daten aus einem Register durchführen und deren Ergebnisse einreichen. | Zwischenberichte sind gemäß dem RMP einzureichen.<br>30. Juni 2042 |

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

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

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [3].

**Sicherheitsbedenken**

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit KTE-X19 in der Zielpopulation

|   |   |
|---|---|
| Wichtige identifizierte Risiken   | Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen<br>CRS<br>Zytopenien<br>Infektionen<br>Hypogammaglobulinämie |
| Wichtige potenzielle Risiken  | Sekundäre Malignität<br>Immunogenität<br>RCR<br>TLS<br>Verschlechterung einer GVHD  |
| Fehlende Informationen  | Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung<br>Langzeitsicherheit  |
| CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease;<br>RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlyse-Syndrom |   |

**Pharmakovigilanzplan**

Tabelle 3-23: Pharmakovigilanzplan

| Studie/Status  | Zusammenfassung der Studienziele  | Adressierte Sicherheitsbedenken   | Meilensteine  | Fälligkeitsdaten   |
|--|---|---|---|--|
| <i>Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i> |   |   |   |  |
| Nicht-interventionelle prospektive Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit, basierend auf Registerdaten<br><br>Geplant                                 | Weitere Auswertung der Wirksamkeit, zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen<br><br>Diese Studie wird als Langzeit-Follow-up-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit konzipiert | Identifizierte Risiken, potenzielle Risiken, und fehlende Informationen | Einreichung des Protokolls  | Einreichung des Protokolls innerhalb von 3 Monaten nach Genehmigung für das Inverkehrbringen |
|  |   |   | Jährlicher Report innerhalb der ersten 5 Jahre, danach alle 2 Jahre     | Jährlich   |
|  |   |   | Aktualisierungen des Fortschritts im zum Jahrestag nächstgelegenen PSUR | Jährlich   |

| Studie/Status   | Zusammenfassung der Studienziele   | Adressierte Sicherheitsbedenken                                     | Meilensteine   | Fälligkeitsdaten  |
|---|--|---|--|---|
|   |  |   | Sicherheitsberichte                                      | Alle 6 Monate; zusätzliche Berichte alle 3 Monate, falls neue Sicherheitsbedenken identifiziert werden      |
|   |  |   | Studienende  | Q2 2041   |
|   |  |   | Finaler Studienbericht                                   | Q2 2042   |
| <i>Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i> |  |   |  |   |
| Keine   |  |   |  |   |
| <i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>   |  |   |  |   |
| Verschreiber-Befragung<br><br>Geplant   | Beurteilung des Verständnisses der Verschreiber für die Risiken von KTE-X19.<br>Auswertung der Effektivität von Aktivitäten zur Risikominimierung:<br>Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Patientenpass | Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem<br>CRS | Einreichung des Protokolls<br><br>Finaler Studienbericht | Einreichung des Protokolls innerhalb von 6 Monaten nach Genehmigung für das Inverkehrbringen<br><br>Q3 2023 |

| <b>Studie/Status</b>  | <b>Zusammenfassung der Studienziele</b>  | <b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>  | <b>Meilensteine</b>                                      | <b>Fälligkeitsdaten</b> |
|---|--|---|--|-------------------------|
| KTE-C19-103<br>(ZUMA-3)<br>Multizentrische, offene Phase 1/2-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer ALL<br><br>Laufend | Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL | Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem<br>CRS<br>Zytopenien<br>Infektionen<br>Hypogammaglobulinämie<br>Sekundäre Malignität<br>Immunogenität<br>RCR<br>TLS<br>Verschlechterung einer GvHD<br>Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung<br>Langzeitsicherheit | Sicherheitsupdates im zum Jahrestag nächstgelegenen PSUR | Jährlich                |
|   |  |   | Finaler Studienbericht                                   | Juli 2033               |



| Studie/Status  | Zusammenfassung der Studienziele   | Adressierte Sicherheitsbedenken   | Meilensteine   | Fälligkeitsdaten |
|--|--|---|--|------------------|
| KTE-C19-108 (ZUMA-8)<br>Multizentrische, offene Phase 1-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit r/r CLL und SLL<br><br>Laufend   | Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer CLL und SLL | Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem<br>CRS<br>Zytopenien<br>Infektionen<br>Hypogammaglobulinämie<br>Sekundäre Malignität<br>Immunogenität<br>RCR<br>TLS<br>Verschlechterung einer GVHD<br>Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung<br>Langzeitsicherheit | Sicherheitsupdates im zum Jahrestag nächstgelegenen PSUR | Jährlich         |
|  |  |   | Finaler Studienbericht                                   | Dezember 2036    |
| <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease; PSUR: Periodic Safety Update Report; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); r/r: Rezidiviert/refraktär; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); TLS: Tumorlyse-Syndrom</p> |  |   |  |                  |

### Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken  | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanz-Aktivitäten   |
|--|---|--|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                       |   |  |
| Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Empfehlungen zur Überwachung und zum Management von schweren neurologischen Nebenwirkungen, einschließlich Behandlungsalgorithmen, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Registerstudie</li> <li>Verschreiber-Befragung</li> <li>die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |

| <b>Sicherheitsbedenken</b> | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>  | <b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>  |
|----------------------------|---|--|
|                            | <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal</li> <li>• Patientenpass</li> <li>• Kontrolliertes Distributions-Programm</li> </ul>   |  |
| CRS                        | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung und zum Management von CRS, einschließlich Behandlungsalgorithmen, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal</li> <li>• Patientenpass</li> <li>• Kontrolliertes Distributions-Programm</li> </ul> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• Verschreiber-Befragung</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| Zytopenien                 | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung des Blutbildes sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p>   | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul>   |

| Sicherheitsbedenken   | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanz-Aktivitäten   |
|-----------------------|---|--|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>   |  |
| Infektionen           | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion vor, während und nach der KTE-X19-Infusion sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>   | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| Hypogammaglobulinämie | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 4</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung der Immunglobulin-Level und zum Management durch Vorkehrungen zur Vermeidung von Infektionen, Antibiotikaphylaxe und Immunglobulin-Ersatz sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |

| Sicherheitsbedenken                 | Maßnahmen zur Risikominimierung  | Pharmakovigilanz-Aktivitäten   |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Wichtige potentielle Risiken</b> |  |  |
| Sekundäre Malignität                | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur lebenslangen Überwachung hinsichtlich sekundärer Malignitäten sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| Immunogenität                       | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>   | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| RCR                                 | <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risiko-minimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>   | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |

| <b>Sicherheitsbedenken</b>                                     | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>   | <b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>  |
|--|--|--|
| TLS  | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>  | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| Verschlechterung einer GVHD                                    | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                  |  |  |
| Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>   | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerstudie</li> <li>• die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanz-Aktivitäten   |
|---------------------|---|--|
| Langzeitsicherheit  | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Andere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Registerstudie</li> <li>die Studien ZUMA-3 und ZUMA-8</li> </ul> |

CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease;  
 RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlyse-Syndrom

### Schlussfolgerung

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) kommen zu dem Schluss, dass der RMP Version 1.0 akzeptabel ist.

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von KTE-X19 benannten hinausgehen, bekannt [1, 3].

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation von KTE-X19 sowie der EPAR inklusive der Annexe herangezogen [1-3].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Product information. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 27.01.2021]
3. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Public assessment report. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 27.01.2021]

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
| 1   | Blutbild-Untersuchung               | Das Blutbild des Patienten ist nach der Tecartus-Infusion zu überwachen. (S. 4, Abschnitt 4.4)   | ja   |
| 2   | Bestimmung von Immunglobulinen      | Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen. (S. 4, Abschnitt 4.4)  | ja   |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für KTE-X19 (Tecartus®) ist Dezember 2020 [1].



*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die Version 2021/Q1 des EBM-Katalogs verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.