

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
(Tecartus[®])*
Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOR	Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ID	Identität
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kite Pharma EU B.V.
Anschrift:	Tufsteen 1 2132 NT Hoofddorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
Handelsname:	Tecartus®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Noch nicht zugewiesen
Pharmazentralnummer (PZN)	16876183
ICD-10-GM-Code	C83.1
Alpha-ID	I76216 Gekerbtes diffuses Lymphom I96158 Kleinzelliges gekerbtes Lymphom I30523 Kleinzelliges gekerbtes Non-Hodgkin-Lymphom I77138 Lymphom der Mantelschicht I116056 Maligne lymphomatöse Polyposis I111242 Mantelzell-Lymphom I119755 MCL [Mantelzell-Lymphom] I76222 Zentrozytisches Lymphom I111414 Zentrozytom I100501 Diffuses wenig differenziertes Lymphom^a
a: Älterer Eintrag, nicht mehr gültig	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	14. Dezember 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Zulassung für Tecartus[®] 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[®] unter dem Wirkstoffnamen „brexucabtagene autoleucel“ die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhalten. 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 Dokuments zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da es sich bei KTE-X19 um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie ZUMA-2. Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird nicht verlangt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

ZUMA-2 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase-2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor untersucht. Patienten wurden in zwei Kohorten eingeschlossen und behandelt. In der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte 1 wurden 74 Patienten eingeschlossen. Davon wurden 68 Patienten mit KTE-X19 behandelt. Für die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden die ersten 60 Patienten herangezogen, die mit KTE-X19 behandelt wurden (Inferential-Analysis-Set), bzw. alle 74 eingeschlossenen Patienten (Full-Analysis-Set, Sensitivitätsanalyse). Für die Auswertungen der Sicherheitsendpunkte und des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskale (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) wurden alle 68 Patienten, die mit KTE-X19 behandelt wurden (Safety-Analysis-Set), herangezogen. Neben den Ergebnissen der primären Analyse (Cut-off Datum 24. Juli 2019) stehen Ergebnisse aus einer Follow-up-Analyse (Cut-off Datum 31. Dezember 2019) zur Verfügung.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der KTE-X19-Infusion und dem Tod jeglicher Ursache. Die mediane Dauer des OS wurde in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der primären Analyse waren 45 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 53 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set noch am Leben. Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12, 24 bzw. 30 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 86,7%, 83,2%, 66,0% bzw. 66,0% im Inferential-Analysis-Set und 83,2%, 77,1%, 64,3% bzw. 61,1% im Full-Analysis-Set. In der Follow-up-Analyse zeigten sich ein (Inferential-Analysis-Set) bzw. zwei (Full-Analysis-Set) weitere Todesfälle. Die Wahrscheinlichkeit, nach 36 Monaten noch am Leben zu sein, betrug hier 68,8% im Inferential-Analysis-Set und 63,2% im Full-Analysis-Set.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response, BOR) sowie die EQ-5D VAS zur Beurteilung des Gesundheitszustands.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der KTE-X19-Infusion und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Die Analysen des PFS erfolgten gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation. Ebenso wie das mediane OS wurde auch das mediane PFS in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht, mit Ausnahme der Follow-up-Analyse im Full-Analysis-Set. Hier betrug die mediane Dauer des PFS 16,2 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI]: [9,9; NE]). Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 12, 24 bzw. 30 betragen in der primären Analyse 86,2%, 77,0%, 60,9%, 56,9% bzw. 56,9% im Inferential-Analysis-Set und 87,6%, 75,2%, 55,6%, 51,9% bzw. 51,9% im Full-Analysis-Set. In der Follow-up-Analyse lag der Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 33 bei 50,5% (Inferential-Analysis-Set) bzw. 43,0% (Full-Analysis-Set).

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die ORR basierte auf der Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß der Lugano-Klassifikation. Erfasst wurde der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). In der primären Analyse betrug die ORR 93,3% im Inferential-Analysis-Set bzw. 85,1% im Full-Analysis-Set und in der Follow-up-Analyse 91,7% im Inferential-Analysis-Set bzw. 83,8% im Full-Analysis-Set. Alle vier Anteile waren statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 25%.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die mediane DOR wurde in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht, die mediane Dauer des Follow-ups betrug 14,1 Monate im Inferential-Analysis-Set und 13,8 Monate im Full-Analysis-Set. Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 3, 6, 9, 12 und 24-monatigen Ansprechdauer lagen in der primären Analyse bei 85,1%, 76,6%, 64,0%, 64,0% und 59,7% im Inferential-Analysis-Set bzw. 84,4%, 76,0%, 63,5%, 59,3% und 59,3% im Full-Analysis-Set. In der Follow-up-Analyse lag der Anteil der Patienten mit einer 33-monatigen Ansprechdauer bei 52,7% (Inferential-Analysis-Set) bzw. 50,8% (Full-Analysis-Set).

Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Das BOR basierte für jeden Patienten auf der Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Klassifikation. Sowohl in der primären Analyse als auch in der Follow-up-Analyse betrug der Anteil der Patienten mit CR 66,7% im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set. Der Anteil der Patienten mit PR betrug in der primären Analyse 26,7% (Inferential-Analysis-Set) bzw. 25,7% (Full-Analysis-Set) und in der Follow-up-Analyse 25,0% (Inferential-Analysis-Set) bzw. 24,3% (Full-Analysis-Set).

EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der EQ-5D VAS von den Patienten selbst auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewertet. Hierzu liegen Ergebnisse der primären Analyse vor. Zu Studienbeginn betrug der mittlere Wert auf der EQ-5D VAS 82,0 mm (Safety-Analysis-Set) bzw. 81,7 mm (Full-Analysis-Set). Zu Woche 4 verschlechterte sich der Wert zunächst auf 74,5 mm und stieg danach wieder bis über den Baselinewert auf 84,8 mm zu Monat 6 an (sowohl im Safety-Analysis-Set als auch im Full-Analysis-Set). Eine Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wurde im Safety-Analysis-Set zu Woche 4 bei 50,0% der Patienten beobachtet, zu Monat 3 bei 29,1% der Patienten und zu Monat 6 bei 11,9% der Patienten.

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Alle Patienten des Safety-Analysis-Sets zeigten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) und 67,6% zeigten ein oder mehrere schwerwiegende UE (SUE). Bei allen Patienten traten UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad <3 auf und bei 98,5% UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Aufgrund der einmaligen Infusion von KTE-X19 können keine Therapieabbrüche aufgrund eines UE auftreten. Bei den UE von speziellem Interesse zeigten sich die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse. So zeigten 91,2% der Patienten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und bei 63,2% der Patienten traten neurologische Ereignisse auf. Zytopenien traten bei 95,6% der Patienten auf und Infektionen bei 55,9% der Patienten. An einer Hypogammaglobulinämie litten 19,1% der Patienten. Nur bei wenigen Patienten traten nach der primären Analyse weitere UE auf. In der Follow-up-Analyse zeigten zwei weitere Patienten ein SUE und bei einem weiteren Patienten wurde eine Anämie festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ergebnisse der Zulassungsstudie ZUMA-2

Mit KTE-X19 steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, eine neue, potentiell kurative Therapieoption zur Verfügung. Für die Effektivität der Therapie spricht, dass das mediane OS in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht wurde. Ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Follow-up-Analyse noch am Leben. Dies entspricht einer bisher nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für diese stark vorbehandelten Patienten nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie. In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Ebenso bestätigen die Ergebnisse zum PFS und zum Ansprechen die gute Wirksamkeit von KTE-X19. Der Großteil der Patienten sprach auf die Therapie an und die Mehrheit der ansprechenden Patienten erreichte sogar eine CR.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich liegen Ergebnisse des primären Datenschnitts der ZUMA-2 zum selbstbewerteten Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D VAS vor. Nach der KTE-X19-Infusion sank der Mittelwert der EQ-5D VAS zunächst. Im Verlauf verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patienten jedoch, sodass der Mittelwert der EQ-5D VAS zu Monat 6 den Wert zu Studienbeginn überstieg. Es handelt sich demnach um eine nur temporär auftretende Verschlechterung; insgesamt führt die Behandlung mit KTE-X19 zu einer leichten Verbesserung des Gesundheitszustands.

Das in der ZUMA-2 beobachtete Nebenwirkungsprofil der KTE-X19-Behandlung entspricht den mit einer Anti-CD19-Immuntherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen.

Vergleich der Ergebnisse für KTE-X19 aus der Studie ZUMA-2 mit anderen verfügbaren Therapien im Anwendungsgebiet

Obwohl es sich bei der ZUMA-2 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse des primären Datenschnitts und der Follow-up-Analyse auch für sich genommen schon für die Wirksamkeit von KTE-X19 bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Dies wird noch deutlicher bei einer Betrachtung der Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien, in denen Patienten mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden. Da aufgrund der geringen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien mit KTE-X19 vorliegen, stellt ein indirekter Vergleich die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-2 in dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation einzuordnen.

Hierzu wurde zunächst eine Meta-Analyse publizierter Studien, in denen Patienten nach einer Ibrutinib-Behandlung verschiedene Therapien (im Folgenden als Standard of Care, SoC bezeichnet) erhalten haben, durchgeführt. Die eingesetzten Therapien umfassen verschiedene (Immun-)Chemotherapie-Regime sowie zielgerichtete Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Venetoclax). Von acht eingeschlossenen Studien wurden vier für die Meta-Analyse des OS verwendet, zwei für die Meta-Analyse des PFS und alle acht Studien für die Meta-Analyse der ORR. Anschließend wurde ein Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) durchgeführt, in welchem nach relevanten Faktoren adjustiert wurde, um einen indirekten Vergleich der Ergebnisse der ZUMA-2 mit der Meta-Analyse zu ermöglichen.

Die Ergebnisse des MAIC bezüglich des OS zeigen einen deutlichen Vorteil von KTE-X19 – so war das Mortalitätsrisiko unter KTE-X19 im Vergleich zu den anderen in den Studien verwendeten Therapien um 83% (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,36], Inferential-Analysis-Set) bzw. 82% (HR [95%-KI]: 0,18 [0,09; 0,38], Full-Analysis-Set) reduziert. Die Überlebensdauer war im Mittel etwa 15 Monate länger (30,8 Monate vs. 14,1 Monate im Inferential-Analysis-Set bzw. 29,0 Monate vs. 14,1 Monate im Full-Analysis-Set).

Auch in Bezug auf das PFS ergibt sich aus den Ergebnissen des MAIC ein Vorteil für KTE-X19. Hier war das Risiko gegenüber den anderen in den Studien verwendeten Therapien im Inferential-Analysis-Set um 60% und im Full-Analysis-Set um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,24; 0,65] bzw. HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,76]). Die Dauer des PFS war im Mittel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

etwa 12 bzw. 9 Monate länger (22,9 Monate vs. 10,8 Monate im Inferential-Analysis Set und 19,4 Monate vs. 10,8 Monate im Full-Analysis-Set).

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in den SoC-Studien erhobenen Daten erhöht. So zeigten die adjustierten Ergebnisse bei 96,3% bzw. 85,3% der Matching-basierten Auswahl an Patienten in der ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set bzw. Full-Analysis Set) ein Ansprechen auf die Therapie mit KTE-X19, bei 69,0% bzw. 61,3% der Patienten sogar ein CR. In den SoC-Studien konnte hingegen nur für 42,3% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 21,1% der Patienten. Der Behandlungsunterschied ist anhand des Odds Ratio jeweils statistisch signifikant. Die Chance für ein Ansprechen ist unter der Behandlung mit KTE-X19 um das 35,59-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 7,91-fache (Full-Analysis-Set) erhöht im Vergleich zu den SoC-Therapien, die Chance für ein CR um das 8,30-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 5,91-fache (Full-Analysis-Set).

Beim MAIC konnte somit für alle Endpunkte ein deutlicher Vorteil zugunsten von KTE-X19 gegenüber SoC gezeigt werden, was auch als dramatischer Effekt angesehen werden kann.

Insgesamt bestätigen diese Daten die Annahme, dass die Behandlung mit KTE-X19 zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der Remission und des Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bisher stehen für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, AlloSCT) verfolgt keine davon einen kurativen Ansatz, diese ist allerdings aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren für viele Patienten nicht geeignet und zusätzlich durch die Verfügbarkeit eines passenden Spenders limitiert. Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen. Mit KTE-X19 steht nun eine potentiell kurative neue Therapie zur Verfügung, die eine gute Wirksamkeit bezogen auf das Überleben und das Ansprechen der Patienten zeigt und auch den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand verbessert.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das MCL ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie welche durch derzeit verfügbare Therapien in der Regel nicht heilbar ist.

In der Erstlinie werden die Patienten entweder mit einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation oder mit konventionellen Immunchemotherapie-Regimen, jeweils gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab, behandelt. Bei fast allen Patienten entwickelt sich jedoch eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung. Im Rezidiv war in der Vergangenheit der Einsatz einer Immunchemotherapie üblich, in Einzelfällen wurde eine AlloSCT oder autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) erwogen. Durch die Einführung zielgerichteter Therapien erfolgte eine wesentliche Erweiterung des therapeutischen Spektrums. Insbesondere der BTK-Inhibitor Ibrutinib sticht hier aufgrund seiner Wirksamkeit hervor und wird daher zunehmend ab der zweiten, spätestens aber ab der dritten Therapielinie eingesetzt. In höheren Therapielinien besteht jedoch bisher praktisch kein therapeutischer Standard und insbesondere nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie haben Patienten oft nur noch wenige therapeutische Optionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den aktuell verfügbaren Therapien für das rezidierte oder refraktäre MCL bestehen zwei wesentliche Limitationen: Fehlendes kuratives Potential und/oder ausgeprägte Nebenwirkungen der Therapien. Die AlloSCT ist der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz, welcher allerdings nur für wenige Patienten in Frage kommt. Die Mehrheit der Patienten wird daher ohne kurative Intention und mit dem Ziel einer möglichst langanhaltenden Krankheitskontrolle behandelt. Diese ist unter den verfügbaren Immunchemotherapien und zielgerichteten Therapien jedoch limitiert. Da diese im Gegensatz zu KTE-X19 nicht einmalig verabreicht, sondern dauerhaft eingenommen werden, muss der langfristig erreichbare Nutzen für den Patienten jeweils gegenüber den Nebenwirkungen abgewogen werden.

Die Prognose der Patienten verschlechtert sich generell mit jeder zusätzlichen Therapielinie und ist nach dem Versagen einer Therapie mit Ibrutinib besonders schlecht. Entsprechend hoch ist der Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen für diese schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

Die autologe Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie KTE-X19 stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Dieser Ansatz wird bereits erfolgreich zur Behandlung maligner Lymphome eingesetzt und konnte mit KTE-X19 nun auch für die Behandlung von MCL-Patienten verfügbar gemacht werden. Im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Therapien (mit Ausnahme einer AlloSCT) zielt KTE-X19 auf die Heilung der Patienten ab. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass KTE-X19 in der Regel nur einmalig verabreicht wird und nicht dauerhaft gegeben werden muss. Für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung stellt KTE-X19 somit eine neue, vielversprechende und potenziell kurative Therapieoption dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	105-149
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	beträchtlich	105-149
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	<u>Arzneimittelkosten</u> 360.000 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 739,63 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 486,00 € <u>Gesamtkosten</u> 361.225,63 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

KTE-X19 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 KTE-X19 und dem Management von Patienten, die mit KTE-X19 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.

KTE-X19 ist nur für die autologe Anwendung vorgesehen und ist in Form einer intravenösen Infusion zu verabreichen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 500 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von KTE-X19 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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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.

KTE-X19 enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das KTE-X19 handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung für die Infusion

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der KTE-X19-Metallkassette übereinstimmt.
- Der KTE-X19-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 KTE-X19 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. KTE-X19 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 KTE-X19 bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C-25 °C) stabil. Die KTE-X19-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 KTE-X19-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 KTE-X19-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.

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.