

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

7. Juni 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**KTE X19
(Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen)**

veröffentlicht am 17. Mai 2021

Vorgangsnummer 2021-02-15-D-633

IQWiG Bericht Nr. 1112

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von KTE X19 (Tecartus®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu KTE X19 (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen, Tecartus®) für das Mantelzell-Lymphom ist das dritte Verfahren zu einem Arzneimittel aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). KTE X19 ist zugelassen als Monotherapie für Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Vortherapien, darunter einem BTK-Inhibitor. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen, internationalen, multizentrischen Studie ZUMA-2 mit 68 Patient*innen vor.
- KTE X19 führte bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Vortherapien darunter einem BTK-Inhibitor zu Remissionsraten von 90% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten von etwa 70%.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Spektrum der bisher zugelassenen Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Besondere Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) erfordern ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement. Darunter ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedrig.

Die Daten von KTE X19 bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom, insbesondere bei BTKi-refraktärem Mantelzell-Lymphom sind beeindruckend. Für die langfristige Positionierung im Therapiealgorithmus und die quantitative Bewertung des Zusatznutzens sind Daten randomisierter Studien wünschenswert.

2. Einleitung

Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt bei der Mehrzahl der Patient*innen jedoch einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Fünf bis 7% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75% der Patient*innen sind Männer.

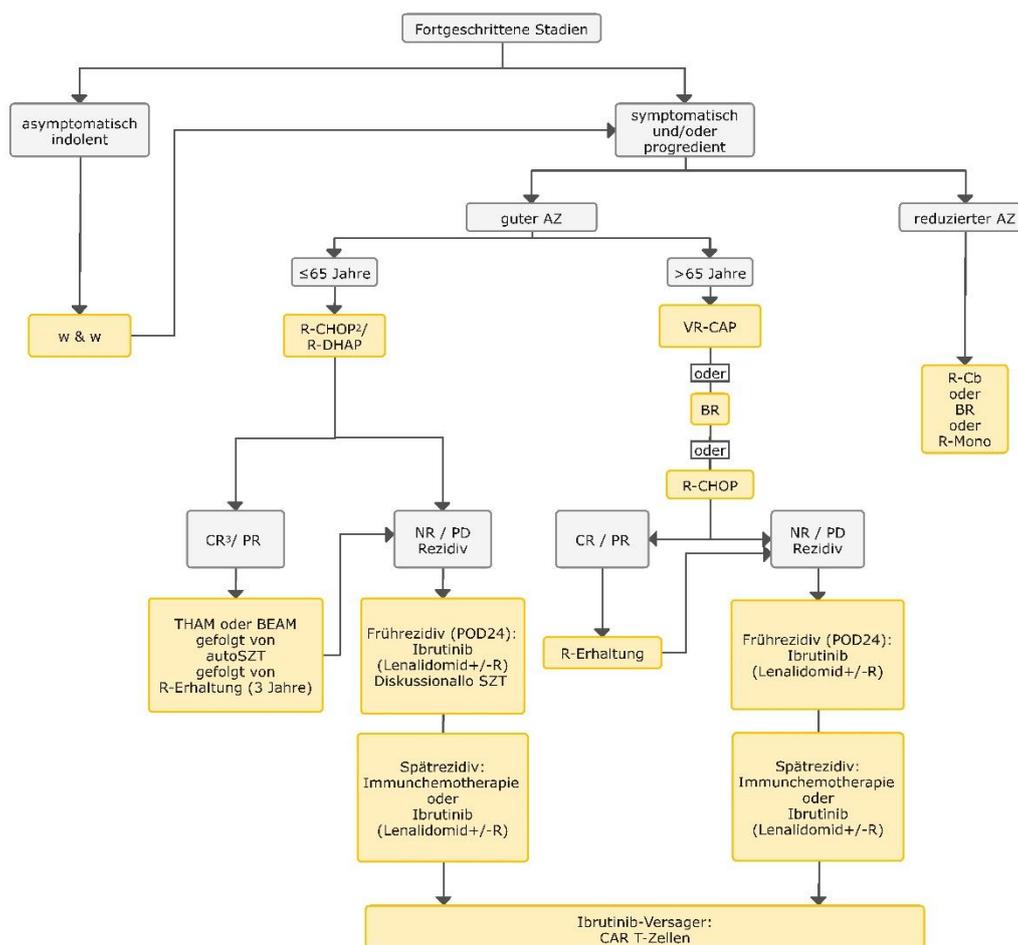
Die große Mehrzahl der Patient*innen wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden. Der MIPI-c führt die klinische Prognoseabschätzung mit dem biologischen Marker Ki67 zusammen, und erlaubt eine differenziertere Risikoabschätzung, ohne zurzeit eine Therapiestratifizierung nach sich zu ziehen. Die mediane Überlebenszeit liegt für alle Patient*innen bei etwa 5 Jahren, mit erheblichen Unterschieden in den verschiedenen Risikogruppen.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation, die jedoch nur bei geeigneten Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Frage kommt, existiert ein kurativer Therapieansatz bisher nicht. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patient*innen werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab-Erhaltung behandelt, bei älteren Patient*innen wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.

Im Rezidiv erfolgt eine individuelle Abschätzung der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf. Optionen umfassen erneute Immunchemotherapie, zielgerichtete Therapien, Transplantationsverfahren und aktuell zusätzlich die CAR-T-Zell-Therapie. Im Frührezidiv (innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie, POD 24) haben sich zielgerichtete Substanzen (BTK-Inhibitoren) konventionellen Therapien überlegen gezeigt. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim Mantelzell-Lymphom [1]



Legende: AZ – Allgemeinzustand; Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, auto SZT – autologe Stammzelltransplantation, BEAM – Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR – Rituximab/Bendamustin, R-Cb – Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, VR-CAP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison, R-DHAP – Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin, R-Erhaltung – Rituximab Erhaltung, R-Mono – Rituximab Monotherapie, ABTHAM – Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)/ Cytarabin/Melphalan, w&w – abwarten (watch & wait); CR – komplette Remission, NR – keine Remission (Non Response), PR – partielle Remission; POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren

Die Wahl des Schemas im Rezidiv erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und der initialen Remissionsdauer. Bei initialer Remissionsdauer ≥ 24 Monate kann eine erneute Chemoimmuntherapie eine Behandlungsoption gegenüber BTKi darstellen. Bei Frührezidiven (POD 24), die beim Mantelzell-Lymphom etwa die Hälfte der Rezidive ausmachen und somit wesentlich häufiger sind als bei indolenten Lymphomen, scheint Ibrutinib allen pharmakologischen Behandlungsalternativen überlegen zu sein [2, 3, 4]. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor ist die Prognose in der Regel sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von 12 Monaten oder weniger [5, 6].

Grundsätzlich besteht für geeignete Patient*innen mit Ansprechen auf eine Rezidivtherapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation eine potenziell kurative konsolidierende Therapieoption zur Verfügung, mit der Langzeitremissionen bei etwa 30-40% der Patient*innen erreicht werden können. Bei Patient*innen, die mit refraktärer Erkrankung in die Transplantation gehen, sind die Ergebnisse jedoch wesentlich schlechter [7]. Die gilt auch für Patient*innen nach BTKi-Therapie [8]. Bei Patient*innen mit sensitivem Rezidiv, die im Zuge der Erstlinientherapie keine autologe Transplantation erhalten haben, kann auch eine konsolidierende autologe Transplantation bei Ansprechen auf eine Rezidivchemotherapie erwogen werden; kuratives Potenzial kann hiervon jedoch nicht erwartet werden.

Hier steht mit der kürzlich zugelassenen CAR-T-Zell-Therapie mit KTE-X19 eine neue Therapieform zur Verfügung. Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der zellulären Immuntherapie. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von patienteneigenen Immunzellen. Die Zellen der Patient*in (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper der Patient*in erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [9, 10]. KTE-X19 ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt.

Daten zur Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵
ZUMA-2 [11], Dossier	Mantelzell-Lymphom	-	KTE X19	60	93,3 ⁷	n.e. ⁸	n.e.	68,8 ⁹

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² RR – Rate kompletter und partieller Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ **Ergebnis für neue Therapie**; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht; ⁸ nach 33 Monaten; ⁹ nach 36 Monaten;

KTE X19 wurde im Juli 2020 von der FDA und im Januar 2021 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von KTE X19

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, einarmige Kohortenstudie ZUMA 2. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. Aus Deutschland wurde ein Patient in die Studie eingeschlossen.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journals publiziert [7].

Datenschnitt ist der 31. Dezember 2019, eine Snapshot-Analyse erfolgte am 10. Juni 2020. Relevante Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in ZUMA-2

Parameter	N	%
Anzahl Patient*innen	68	100
>65 Jahre	39	57,4
Z. n. autologer Stammzelltransplantation	29	42,6
Z. n. Therapie mit Anti-CD20 Antikörpern	68	100
Z. n. Therapie mit BTK-Inhibitor	68	100
BTK-Inhibitor refraktär	60	88
Z. n. Therapie mit Bendamustin	37	54

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Lange Überlebenszeit mit guter Lebensqualität ist der entscheidende, patientenrelevante Endpunkt bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom. Der Median der Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht (Nachbeobachtungszeit 17,5 Monate). Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 68,8%. Von insgesamt 16 Todesfällen (24%) waren 14 tumorbedingt und 2 (3%) komplikationsbedingt (Infektionen).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens war zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Rate progressionsfreien Überlebens nach 33 Monaten lag bei 50,5%.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Remissionsrate lag unter KTE X19 bei 93,3%, die Rate kompletter Remissionen bei 52,2%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der Visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D erhoben. Dabei zeigte sich nach der Therapie ein Abfall des Mittelwertes und eine Stabilisierung etwas oberhalb des Ausgangsniveaus nach 6 Monaten.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in ZUMA-2 bei 99%. Charakteristische Nebenwirkungen von KTE X19 sind

- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): diese CD19-CAR-T-Zell-assoziierte Nebenwirkung trat bei 91% der Patient*innen auf, bei 15% im Schweregrad 3/4.
- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS): diese CD19-CAR-T-Zell-assoziierte Nebenwirkung trat bei 63% der Patient*innen auf, bei 31% im Schweregrad 3/4.
- Zytopenie: bei 94% der Patient*innen wurden therapieassoziierte Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Neutropenie (85%) auf, gefolgt von Thrombozytopenie (51%) und Anämie (50%). Bei 26% der Patient*innen dauerte die Zytopenie länger als 90 Tage.
- Hypogammaglobulinämie: 22 Patient*innen (32%) erhielten eine Therapie mit Immunglobulinen.

4. 4. Bericht des G-BA

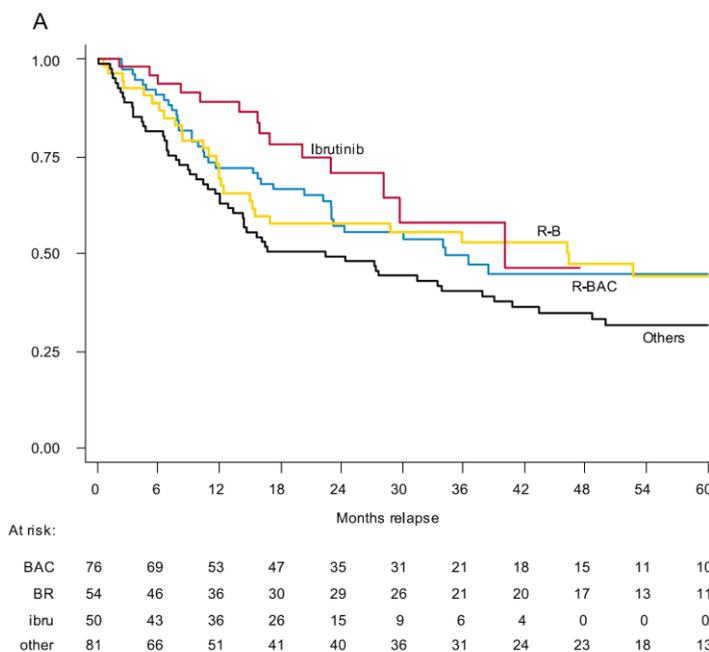
Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass geeignete externe Kontrollgruppen nicht identifiziert werden konnten, bleibt der Bericht deskriptiv.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Seit Herbst 2018 stehen in Deutschland mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte für die Therapie von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Daten zu CAR-T-Zellprodukten sind publiziert, u. a. bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen, beim Multiplen Myelom und beim Mantelzell-Lymphom.

Das Mantelzell-Lymphom gehört formal zu den indolenten Lymphomen, klinisch zeigt es oft einen aggressiven Verlauf. Dem entsprechen die Therapiekonzepte mit intensiver Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Ein Durchbruch zur Verbesserung der Prognose waren die Anti-CD19-Antikörper und die Hinzunahme von Hochdosis-Cytarabin in die Induktionstherapie. In den letzten Jahren gab es weitere Fortschritte bei Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer Erkrankung. Dazu gehörten vor allem der Einsatz der BTK-Inhibitoren, sie gehören inzwischen zum festen Bestandteil der Rezidivtherapie. Allerdings ist die Prognose in dieser Behandlungssituation weiterhin schlecht. Daten einer aktuellen Analyse der Prognose von 261 Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Prognose von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom [4]



Auf diesem Hintergrund sind die Daten von ZUMA-2 zu KTE X19 beim Mantelzell-Lymphom beeindruckend. Die Remissionsrate von >90% ist hoch, der Median des progressionsfreien Überlebens war nach 33 Monaten und des Gesamtüberlebens nach 36 Monaten nicht erreicht. Zudem weisen die Kurven der Remissionsdauern und des progressionsfreien Überlebens jenseits von 18 Monaten so gut wie keine Ereignisse mehr auf. Auch wenn tatsächlich keine exakt zur ZUMA-2 vergleichbaren Studien und generell überhaupt keine prospektiven Studien zur Behandlung von BTKi-refraktären Patienten mit MCL existieren, sind die ZUMA-2-Ergebnisse sowohl hinsichtlich Ansprechrate, Remissionsdauer, Gesamtüberleben und vor allem der Kurationspotenzial suggerierenden Plateaubildung der PFS-Kurve weit besser als alles andere, was bisher zur Rezidivtherapie des Mantelzell-Lymphoms und insbesondere des BTKi-refraktären Mantelzell-Lymphoms publiziert wurde.

Der Wirksamkeit steht die relevante Toxizität insbesondere während der stationären Akutphase gegenüber. Die Nebenwirkungen sind nicht neu und nicht unerwartet, sie entsprechen denen anderer Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukte. Wenn sie auch eine andere Qualität haben, entsprechen sie von Ausmaß und Risiko in etwa denen einer autologen Stammzelltransplantation und lassen sich in einem qualifizierten stationären Umfeld gut beherrschen [12], so dass tödliche Komplikationen und Langzeitmorbidity die Ausnahme und vom Umfang ebenfalls der autologen Stammzelltransplantation vergleichbar sind.

In unserem aktuellen Therapiealgorithmus zum Mantelzell-Lymphom haben wir KTE X19 als Drittlinientherapie nach Vorbehandlung mit Immunchemotherapie und nach Therapie mit BTK-Inhibitoren eingeordnet.

Für die langfristige Positionierung im Therapiealgorithmus und die quantitative Bewertung des Zusatznutzens sind Daten vergleichender, idealerweise randomisierter Studien erforderlich.

Im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel wurden vom G-BA qualitätssichernde Maßnahmen festgelegt. Sie können den Rahmen für KTE X19 bieten, angepasst auf der Basis der raschen Lernkurve in den deutschen Behandlungszentren in den vergangenen 3 Jahren.

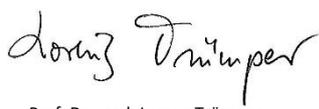
6. Literatur

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Mai 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387:770-778, 2016. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
3. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 369:507-516, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1306220](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306220)
4. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in *Leukemia*. 2021 Jan 22]. *Leukemia* 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. DOI:[10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
5. Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al: Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 127:1559-1563, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-10-673145](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145)
6. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S et al.: Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol* 183:578-587, 2018. DOI: [10.1111/bjh.15567](https://doi.org/10.1111/bjh.15567)
7. Robinson S, Boumendil A, Finel H 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* 53:617-624, 2018. DOI: [10.1038/s41409-017-0067-3](https://doi.org/10.1038/s41409-017-0067-3)
8. Dreger P, Michallet M, Bosman P et al.: Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 54:44-52, 2019. DOI: [10.1038/s41409-018-0207-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0207-4)
9. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
10. Freitag F, Maucher M, Riester Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. *Curr Opin Oncol* Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
11. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. DOI:[10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
12. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guide-line/html/index.html>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. P. Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg) und Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand