

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau von chimären Antigenrezeptoren (CAR) der ersten und zweiten Generation (eigene Darstellung).	6
Abbildung 2: Ablauf der Behandlung (eigene Darstellung).	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie (<i>Acute lymphoblastic leukemia</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>)
FL	Follikuläres Lymphom (<i>Follicular lymphoma</i>)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major histocompatibility complex</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Variables Einzelketten-Antikörperfragment (<i>Single-chain variable fragment</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	L01XX71

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14188467	EU/1/18/1297/001	$1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen	1 oder mehrere Beutel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien, die den Gentherapien zugeordnet werden. Diesen Therapien liegt die natürliche zelluläre Zytotoxizität der T-Zellen bei dem Erkennen von spezifischen Antigenen während der Immunantwort zugrunde. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden autologe T-Zellen *ex vivo* so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Der CAR ist ein artifizielles Transmembranmolekül, bestehend aus einer murinen extrazellulären Domäne (*single-chain variable fragment, scFv*) zur spezifischen Antigenerkennung (z. B. von Antigenen auf bestimmten Tumorzellen) und einer intrazellulären Domäne zur T-Zell-Aktivierung [1-3].

Tisagenlecleucel gehört zu den CARs der zweiten Generation. Im Gegensatz zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne des Rezeptors zusätzlich zur CD3-zeta Signaldomäne die kostimulatorische Domäne 4-1BB (siehe Abbildung 1). Durch die Verwendung dieser kostimulatorischen Domäne konnte die Aktivierung und Signalweiterleitung der CAR-T-Zellen gesteigert werden, wodurch eine deutliche Erhöhung der Anti-Tumor-Wirkung und der Langlebigkeit der CAR-T-Zellen erreicht wurde [4, 5].

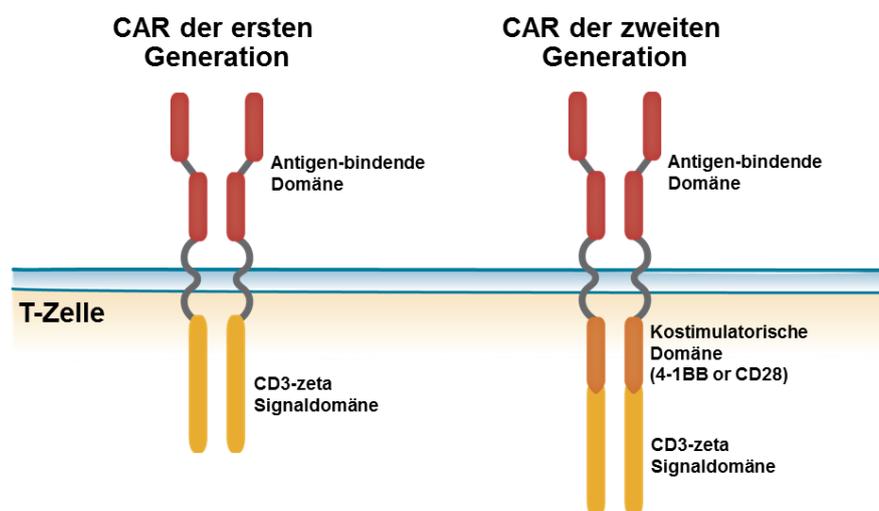
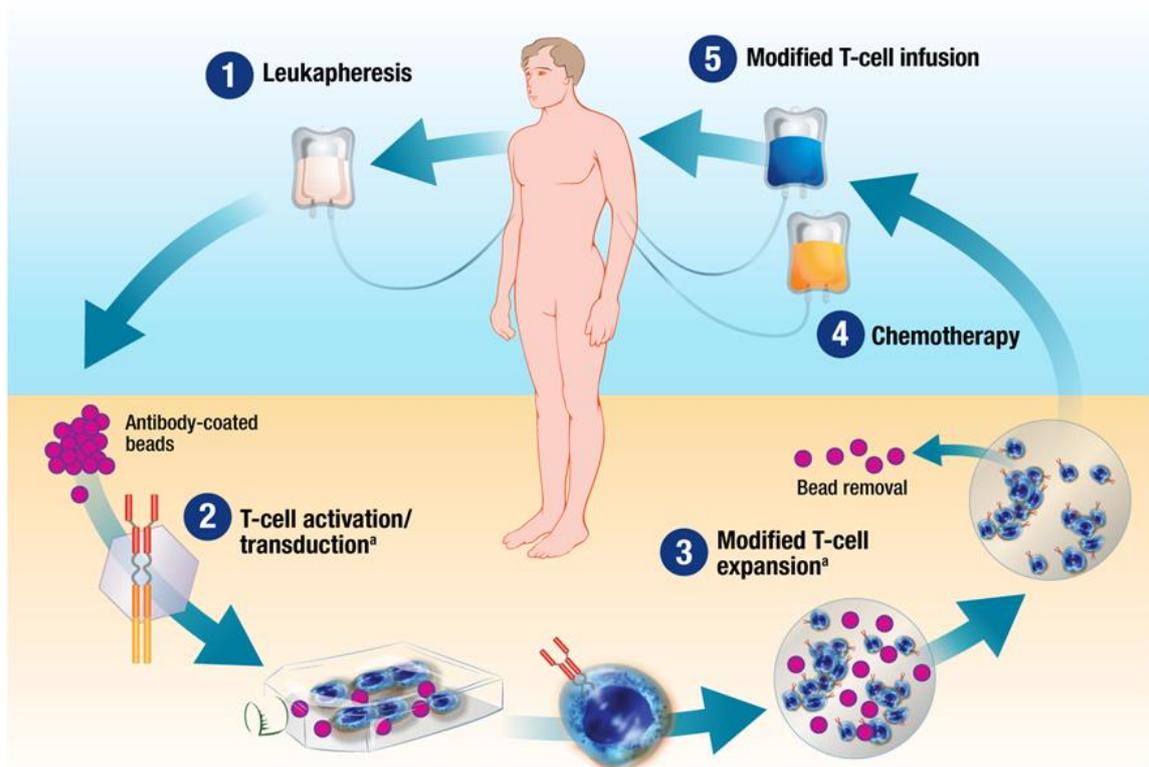


Abbildung 1: Aufbau von chimären Antigenrezeptoren (CAR) der ersten und zweiten Generation (eigene Darstellung).

Die CAR-T-Zelltherapie basiert auf einer Veränderung von patienteneigenen Zellen des Immunsystems. Zunächst werden dem Patienten dafür mittels Leukapherese Leukozyten entnommen. Dabei werden aus dem Blut des Patienten durch Zentrifugation Leukozyten isoliert und das verbleibende Blut wird umgehend zu dem Patienten zurückgeleitet [6]. In einem nächsten Schritt werden aus den isolierten Leukozyten Antigen-aktivierbare T-Zellen gewonnen. Diese T-Zellen werden gentechnisch verändert, sodass sie einen gegen die jeweiligen Tumorzellen gerichteten CAR exprimieren. Die genetische Veränderung erfolgt mit Hilfe eines Transgens, das über ein inaktives Virus in die T-Zellen eingeschleust wird. Das Transgen enthält die genetische Information über den CAR. Diese wird in das Genom der T-Zellen inkorporiert, sodass der CAR exprimiert und anschließend in die Zelloberfläche der T-Zelle integriert wird. Die genetisch modifizierten T-Zellen werden *ex vivo* vermehrt und daraufhin dem Patienten per Infusion zugeführt. Vor der Infusion sollte bei den Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion durchgeführt werden (siehe Abbildung 2). Diese dient dazu, die Anzahl der körpereigenen Immunzellen zu reduzieren, um die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen im Körper zu begünstigen und zudem das Auftreten einer Anti-CAR-Immunantwort zu verhindern [2, 4, 7, 8].



a: Transduktion und Zellvermehrung erfolgen in hochspezialisierten Laboren

Abbildung 2: Ablauf der Behandlung (eigene Darstellung).

Die CAR-T-Zelltherapie richtet sich ausschließlich gegen Zellen, die vom CAR erkannte Oberflächenantigene exprimieren, intrazelluläre Proteine werden dabei nicht erkannt [1]. Tisagenlecleucel stellt ein CAR-T-Zell-Produkt dar, das spezifisch für das Antigen *Cluster of*

differentiation 19 (CD19) ist. CD19 ist ein Oberflächenantigen, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium vorkommt. Dabei ist die Expression des CD19-Antigens auch auf B-Zell-Malignomen hoch konserviert, wie bspw. dem follikulären Lymphom (FL), der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) oder dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Ein weiterer Vorteil von CD19 als Zielstruktur der CAR-T-Zelltherapie ist, dass hämatopoetische Stammzellen und terminal differenzierte Plasmazellen keine CD19-Expression aufweisen und somit nicht von den CAR-T-Zellen als Zielzellen erkannt werden [9-11]. Somit bleiben antikörperproduzierende Plasmazellen erhalten und hämatopoetische Stammzellen produzieren kontinuierlich neue B-Zellen [1].

Um eine natürliche T-Zell-vermittelte Immunantwort im Körper auszulösen, ist die Interaktion des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*Major histocompatibility complex*, MHC) auf antigenpräsentierenden Zellen mit dem T-Zell-Rezeptor der T-Zelle notwendig. Ein besonderer Vorteil der CAR-vermittelten Antigenerkennung ist die MHC-unabhängige Identifikation des nativen Antigens der Tumorzelle, die durch den antikörperähnlichen Aufbau des CARs ermöglicht wird. Mit dieser MHC-unabhängigen Antigenerkennung geht die Überwindung der natürlichen Toleranz gegenüber körpereigenen Proteinen einher. Auf diese Weise können autologe Antigene wie bspw. CD19 auf malignen B-Zellen (z. B. beim FL) erkannt werden [1, 12, 13]. Sobald das Antigen (CD19) durch den CAR erkannt wurde, wird die T-Zelle über eine Signalkaskade aktiviert. Die Ausschüttung des zellauflösenden Proteins Perforin, weiterer Proteasen (Granzyme) und die Interaktion des Fas-Liganden mit dem Fas-Rezeptor induziert – analog zu nicht modifizierten T-Zellen – den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen [1, 3, 8].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	ja	29. April 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation zu Tisagenlecleucel zugrunde [14].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).	23. August 2018
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	23. August 2018

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation zu Tisagenlecleucel zugrunde [14].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Modul 2 wurden die Fachinformation zu Tisagenlecleucel sowie die Fachliteratur zur Pharmakologie bzw. zum FL, zur ALL und zum DLBCL herangezogen. Diese wurden über eine orientierende Recherche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Essand M, Loskog AS (2013): Genetically engineered T cells for the treatment of cancer. *Journal of Internal Medicine*; 273(2):166-81.
2. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X (2017): Engineering CAR-T cells. *Biomarker Research*; 5(22):1-6.
3. Li D, Li X, Zhou WL, Huang Y, Liang X, Jiang L, et al. (2019): Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*; 4(35):1-17.
4. Porter LD, Kalos M, Zheng Z, Levine B, June C (2011): Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *Journal of Cancer*; 2:331-2.
5. Li G, Boucher JC, Kotani H, Park K, Zhang Y, Shrestha B, et al. (2018): 4-1BB enhancement of CAR T function requires NF-kappaB and TRAFs. *The Journal of Clinical Investigation Insight*; 3(18):1-18.
6. Zhang D, Zhu Y, Jin Y, Kaweme NM, Dong Y (2021): Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future. *International Journal of General Medicine*; 14:3457-67.
7. Porter LD, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH (2011): Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*; 365(8):725-33.
8. Abramson JS (2020): Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfusion Medicine Reviews*; 34(1):29-33.
9. Scheuermann RH, Racila E (1995): CD 19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy. *Leukemia & Lymphoma*; 18(5-6):385-97.
10. Freedman A, Jacobsen E (2020): Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*; 95(3):316-27.
11. Wang K, Wei G, Liu D (2012): CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental Hematology & Oncology*; 1(36):1-7.
12. Smith AJ, Oertle J, Warren D, Prato D (2016): Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for malignant cancers: Summary and perspective. *Journal of Cellular Immunotherapy*; 2(2):59-68.
13. Hoyos V, Savoldo B, Dotti G (2012): Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies. *Haematologica*; 97(11):1622-31.

14. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation.; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.