

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: 31.08.2023

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.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
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.....	6
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	7
Abbildung 2: Ablauf der Behandlung.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
FL	Follikuläres Lymphom
MHC	Major histocompatibility complex [<i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i>]
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-chain variable fragment [<i>Variables Einzelketten-Antikörperfragment</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.

Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulinum verwendet. Die Verwendung des generischen Maskulinums dient lediglich der sprachlichen Vereinfachung und bezieht sich inhaltlich auf Personen aller Geschlechter. Die Wahl dieser Form soll keinesfalls eine Benachteiligung oder Ausgrenzung anderer Geschlechter zum Ausdruck bringen. Vielmehr zielt sie darauf ab, den Text flüssig und verständlich zu gestalten, ohne dabei auf wiederholende oder umständliche Formulierungen zurückzugreifen. Es ist zu beachten, dass sämtliche Personen, unabhängig von ihrem Geschlecht, gleichermaßen einbezogen und angesprochen werden.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	L01XX71
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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 x 10 ⁶ bis 6 x 10 ⁸ Zellen	1 oder mehrere Beutel
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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 wiederum 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 dieser Therapieform werden körpereigene T-Zellen, die der Immunabwehr dienen, so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. 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].

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 (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 [2, 3].

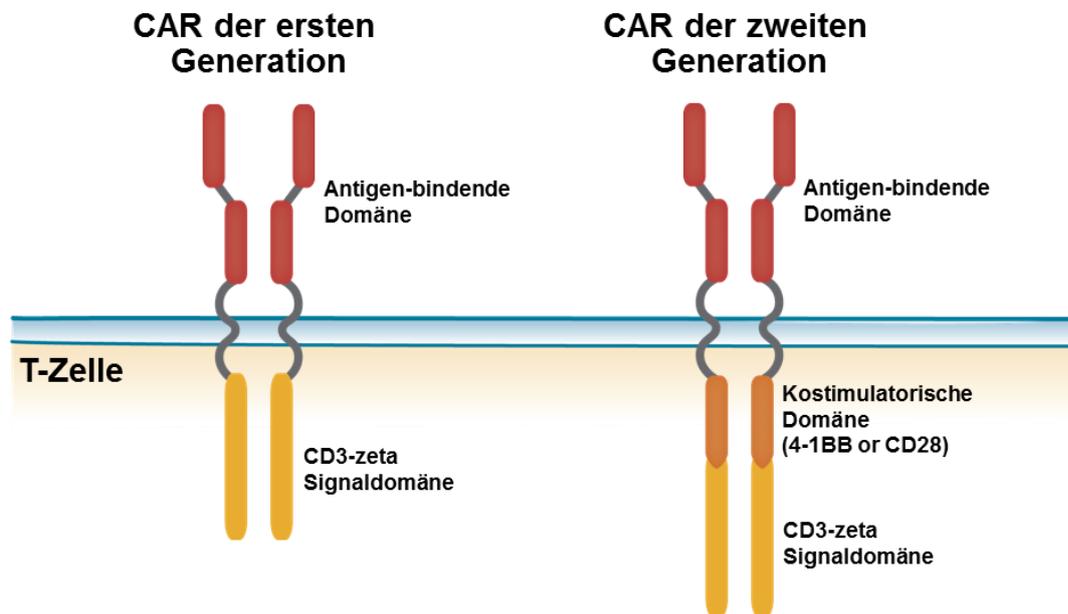
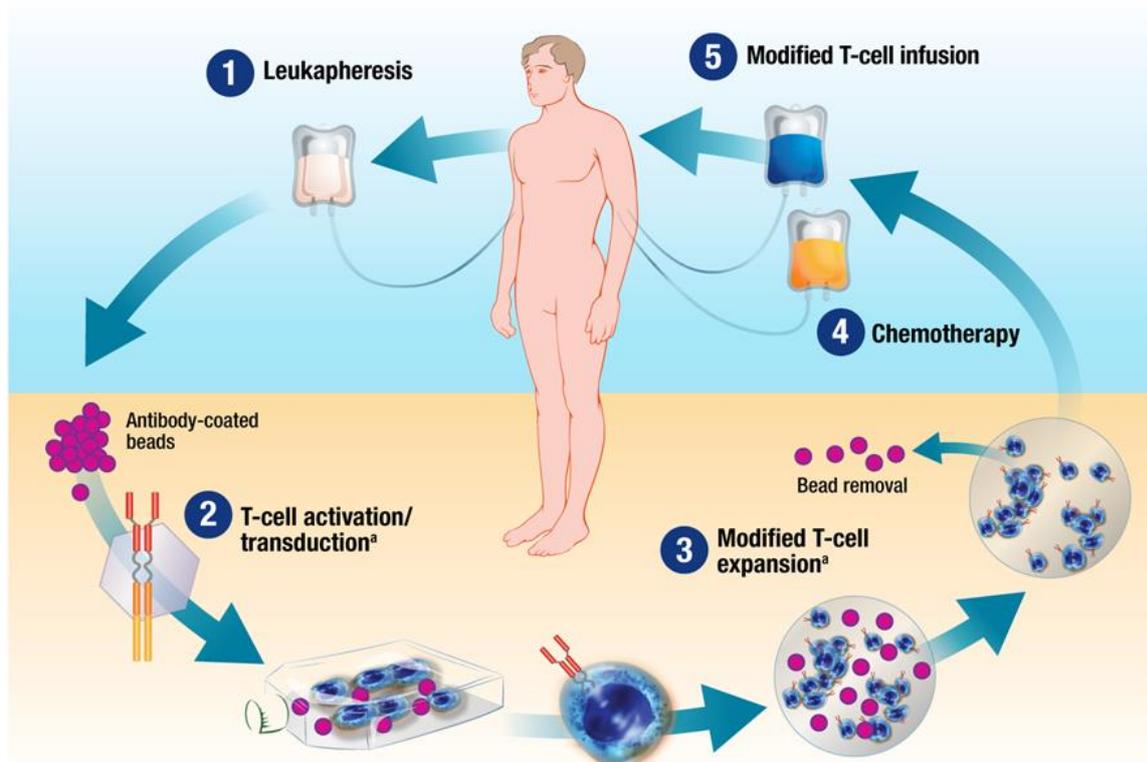


Abbildung 1: Aufbau von chimären Antigenrezeptoren (CAR) der ersten und zweiten Generation

Quelle: Eigene Darstellung

Die CAR-T-Zelltherapie basiert auf einer Veränderung von patienteneigenen Zellen des Immunsystems. Es werden dem Patienten zunächst mittels Leukapherese T-Zellen entnommen. 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 [4–6].

Das Transgen enthält die genetische Information über den CAR. Diese wird in das Genom der T-Zellen integriert und anschließend abgelesen. Der CAR wird in die Zelloberfläche der T-Zelle integriert. Die veränderten T-Zellen werden *ex vivo* vermehrt und anschließend dem Patienten per Infusion zugeführt. Vor der Infusion wird vorbereitend eine Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion empfohlen. Diese dient dazu, die Anzahl der körpereigenen Immunzellen zu reduzieren, um die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen im Körper zu begünstigen [2, 6].



a: Transduktion und Zellvermehrung erfolgen in hochspezialisierten Laboren

Abbildung 2: Ablauf der Behandlung

Quelle: Eigene Darstellung

Die CAR-T-Zelltherapie richtet sich ausschließlich gegen Oberflächenantigene, intrazelluläre Proteine werden nicht erkannt [1]. Tisagenlecleucel stellt ein CD19-spezifisches CAR-T-Produkt dar. CD19 ist ein Oberflächenantigen, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium und auf B-Zell-Malignomen wie die akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL) oder das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) - exprimiert wird. Hämatopoetische Stammzellen und terminal differenzierte Plasmazellen weisen keine CD19-Expression auf, wodurch sich CD19 besonders als Zielstruktur der CAR-T-Zelltherapie eignet [7].

Für die natürliche Aktivierung von T-Zellen im Körper ist die Interaktion des *major histocompatibility complex* (MHC) auf antigenpräsentierenden Zellen mit dem T-Zell-Rezeptor der T-Zelle notwendig, um spezifisch prozessierte Fremdentigene zu erkennen und eine Immunantwort gegenüber diesen auszulösen. Ein besonderer Vorteil der CAR-vermittelten Antigenerkennung ist die MHC-unabhängige Identifikation des nativen Antigens und die Überwindung der natürlichen Toleranz gegenüber körpereigenen Proteinen. Das ermöglicht die Erkennung von Selbstantigenen wie CD19 auf den malignen B-Zellen wie z. B. der ALL [1, 8]. Sobald das Antigen (CD19) durch den Rezeptor erkannt wurde, wird die T-Zelle über eine Signalkaskade aktiviert und löst, wie unveränderte T-Zellen auch, in den Tumorzellen eine Immunreaktion gegen den Tumor mit nachfolgender Eliminierung des Tumors aus.

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].

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: <ul style="list-style-type: none"> Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). 	ja	23. August 2018	A
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	ja	23. August 2018	B
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 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 [9].

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 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	29. April 2022
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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.

Nicht zutreffend.

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 Fachliteratur zur Pharmakologie bzw. zur ALL bzw. DLBCL herangezogen. Diese wurden über die jeweiligen Webseiten und eine unsystematische Leitlinienrecherche 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 ASI. Genetically engineered T cells for the treatment of cancer. *J Intern Med* 2013; 273(2):166–81. doi: 10.1111/joim.12020.
2. Porter DL, Kalos M, Zheng Z, Levine B, June C. Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *J Cancer* 2011; 2:331–2. doi: 10.7150/jca.2.331.
3. Li G, Boucher JC, Kotani H, Park K, Zhang Y, Shrestha B et al. 4-1BB enhancement of CAR T function requires NF- κ B and TRAFs. *JCI Insight* 2018; 3(18):e121322. doi: 10.1172/jci.insight.121322.
4. Zhang D, Zhu Y, Jin Y, Kaweme NM, Dong Y. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future. *Int J Gen Med* 2021; 14:3457–67. doi: 10.2147/IJGM.S321787.
5. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res* 2017; 5:22. doi: 10.1186/s40364-017-0102-y.
6. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine* 2011; 365(8):725–33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849.
7. Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(5-6):385–97. doi: 10.3109/10428199509059636.
8. Hoyos V, Savoldo B, Dotti G. Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies. *Haematologica* 2012; 97(11):1622–31. doi: 10.3324/haematol.2012.064303.
9. Novartis Europharm Limited. Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 20.08.2023.