

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: 13.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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**

	<b>Seite</b>
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

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Aufbau von CAR der ersten und zweiten Generation.....	7
Abbildung 2: Ablauf der Behandlung .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [ <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i> ]
MHC	Major histocompatibility complex [ <i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i> ]
PA	Pennsylvania
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-chain variable fragment [ <i>Variables Einzelketten-Antikörperfragment</i> ]
UPenn	University of Pennsylvania

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Tisagenlecleucel
<b>Handelsname:</b>	Kymriah®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX91

*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 <sup>6</sup> bis 6 x 10 <sup>8</sup> Zellen	1-3 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 wiederum den Gentherapien zugeordnet werden. 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 CAR der zweiten Generation. Im Gegensatz zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne des Rezeptors zusätzlich die kostimulatorische Domäne 4-1BB (Abbildung 1). Die vollständige Aktivierung der CAR-T-Zelle wird gemeinschaftlich mithilfe dieser kostimulatorischen Signaldomäne 4-1BB vermittelt, die im Gegensatz zur alternativen Domäne CD28 zu einer langanhaltenden Persistenz der CAR-T-Zellen im Körper und damit zu einer gesteigerten antitumoralen Wirkung führt (2, 3). Durch diese Domäne wird somit eine deutliche Verbesserung der T-Zell-Aktivierung erreicht (4, 5); zudem wird eine längere Persistenz ermöglicht. Eine monatelange Persistenz der Tisagenlecleucel-Zellen ist mit einer anhaltenden Remission assoziiert, ein Hinweis auf kontinuierliche Effektorfunktion. Rezidive hingegen gehen mit mangelnder Persistenz oder dem Auftreten von CD19-negativ Varianten einher (6).

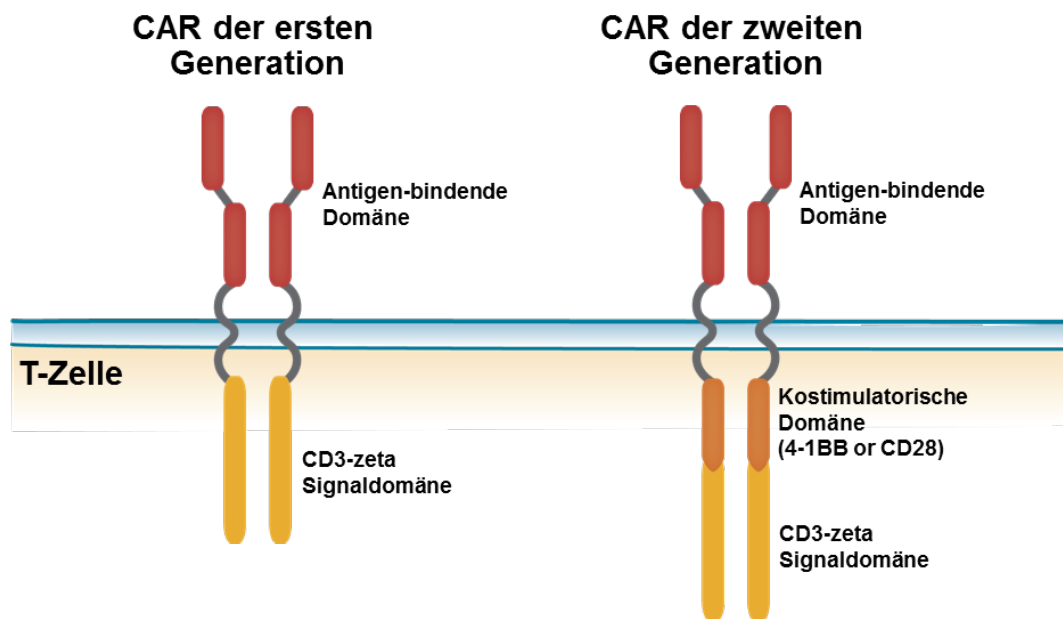
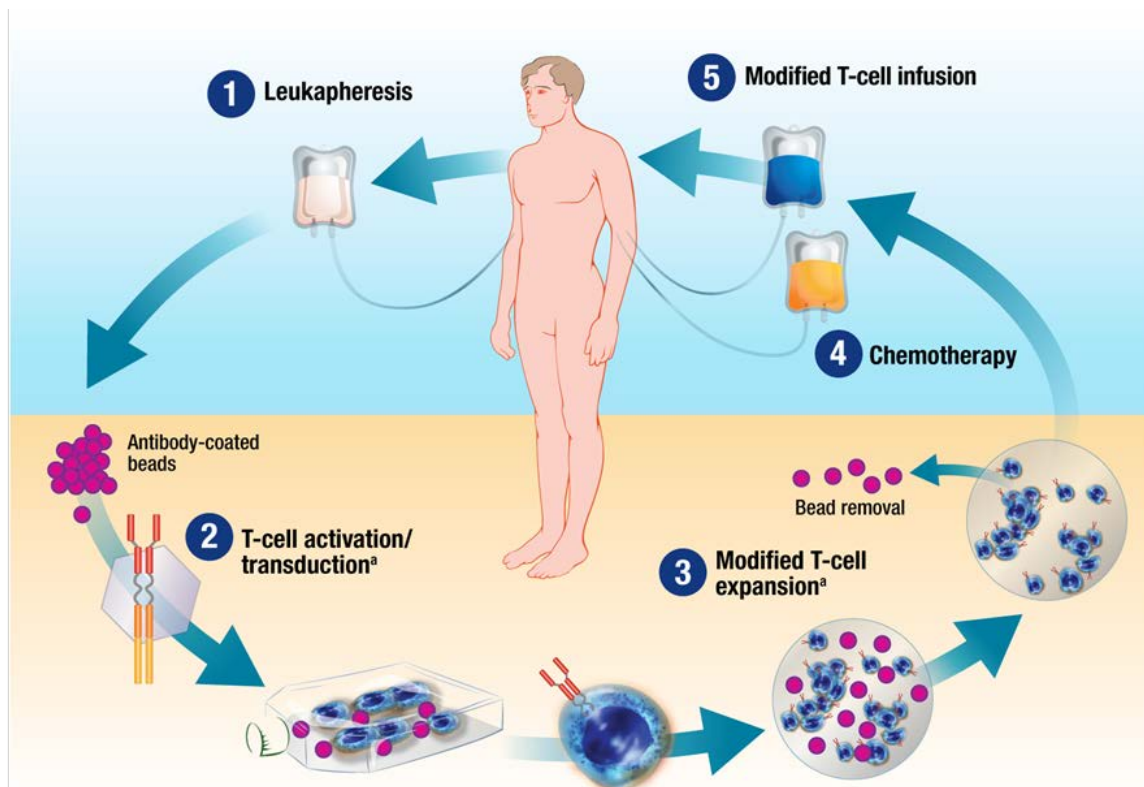


Abbildung 1: Aufbau von CAR der ersten und zweiten Generation

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.

Das Transgen enthält die genetische Information über den CAR. Diese wird in die genetische Information 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 T-Zellen zu reduzieren, um die Expansion und Persistenz der CAR-T Zellen im Körper zu begünstigen. (7, 8).





a: Transduktion und Zellvermehrung erfolgen in hochspezialisierten Laboren

Abbildung 2: Ablauf der Behandlung

Die CAR-T-Zelltherapie richtet sich ausschließlich gegen Oberflächenantigene, intrazelluläre Proteine werden nicht erkannt (1). Tisagenlecleucel stellt einen CD19-spezifischen CAR dar. CD19 ist ein Oberflächenantigen, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium und auf B-Zell-Malignomen, wie ALL oder DLBCL exprimiert wird. Hämatopoetische Stammzellen und terminal differenzierte Plasmazellen weisen keine CD19-Expression auf, wodurch sich CD19 besonders als Ziel der CAR-T-Zelltherapie eignet (9).

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 Fremdantigene zu erkennen und eine Immunantwort gegenüber diesen auszulösen. 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, 10). 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 Apoptose (den programmierten Zelltod) mit nachfolgender Eliminierung der Tumorzelle 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 <sup>a</sup>
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).</li> </ul>	ja	23. August 2018	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</li> </ul>	ja	23. August 2018	B
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 (11).

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend	

*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, A. S. Genetically engineered T cells for the treatment of cancer. *J Intern Med* 2013; 273(2): 166-81.
2. Long, A. H., Haso, W. M., Shern, J. F., Wanhainen, K. M., Murgai, M. et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* 2015; 21(6): 581-90.
3. Zhang, H., Snyder, K. M., Suhoski, M. M., Maus, M. V., Kapoor, V. et al. 4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8<sup>+</sup> cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy. *J Immunol* 2007; 179(7): 4910-8.
4. Han, E. Q., Li, X. L., Wang, C. R., Li, T. F., Han, S. Y. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 47.
5. Kowolik, C. M., Topp, M. S., Gonzalez, S., Pfeiffer, T., Olivares, S. et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer Res* 2006; 66(22): 10995-1004.
6. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45-56.
7. Porter, D. L., Kalos, M., Zheng, Z., Levine, B., June, C. Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *J Cancer* 2011; 2: 331-332.
8. Porter, D. L., Levine, B. L., Kalos, M., Bagg, A., June, C. H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 725-33.
9. Scheuermann, R. H., Racila, E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(5-6): 385-97.
10. Hoyos, V., Savoldo, B., Dotti, G. Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies. *Haematologica* 2012; 97(11): 1622-1631.
11. Novartis Europharm Limited. Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 13.06.2019]. 2018.