

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

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

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau und Wirkmechanismus von KTE-X19.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
Fas	First Apoptosis Signal
FasL	First Apoptosis Signal-Ligand
FDA	Food and Drug Administration
IL	Interleukin
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-Chain Fragment Variable
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

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:	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
Handelsname:	Tecartus®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Nicht zutreffend	EU/1/20/1492/001	Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen	1 Beutel
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; PZN: Pharmazentralnummer			

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.

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 [1]. 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 Dossiers zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet.

KTE-X19 ist zugelassen 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 [2].

Das Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems, die ihren Ursprung in der Mantelzone von Lymphfollikeln hat [3, 4]. Mit einem Anteil von ca. 5-7% der malignen Lymphome ist das MCL ein seltener Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [5, 6]. Die Klassifikation der

WHO unterscheidet beim MCL zwischen zwei Varianten. Das dominant nodale MCL (80-90% der Fälle) ist in den meisten Fällen durch eine frühe Therapiebedürftigkeit und einen aggressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Als biologisches Korrelat hierfür ist eine vergleichsweise größere genomische Instabilität anzunehmen. Weniger häufig findet sich das oft primär leukämisch verlaufende, als nicht-nodal bezeichnete MCL (10-20% der Fälle). Aufgrund seines zu Krankheitsbeginn oft indolenten Verlaufs benötigt es häufig keine unmittelbare Therapie [6-8].

Das MCL ist durch derzeit verfügbare Therapien in den meisten Fällen nicht heilbar [9]. Ausnahmen sind nur die seltenen Fälle mit sehr limitierter Erkrankung (in situ MCL, Stadium I) und Patienten die nach einer allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, AlloSCT) in Langzeitremission bleiben [10-12]. Für jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) stellt eine Cytarabin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) die Standardtherapie in der Erstlinie dar, deren Anspruch jedoch nicht kurativ ist, was die Aggressivität der Erkrankung und das allgemein schlechte Ansprechen auf verfügbare Therapien unterstreicht [5, 13-15]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verbessert die Prognose der Erkrankten [5]. Bei älteren Patienten besteht das Therapieziel darin, eine möglichst langanhaltende Remission zu induzieren. Es wird eine Immun-Chemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen, jedoch erleidet hierbei die Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten drei Jahre ein Rezidiv [5]. Im Krankheitsrückfall entwickeln viele Patienten rasch eine refraktäre Erkrankung [9]. Durch die Entwicklung zielgerichteter Substanzen konnte die Therapiesituation verbessert werden, wobei selbst mit der wirksamsten Substanzklasse, den BTK-Inhibitoren, kaum eine dauerhafte Krankheitskontrolle erreicht werden kann [9]. Für das rezidierte oder refraktäre MCL gibt es daher keine Standardtherapie [13, 16]. Zudem verschlechtert sich die Prognose für Patienten mit jeder zusätzlichen Therapielinie [9]. Entsprechend hoch ist der Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen für diese schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie

KTE-X19 stellt für die Behandlung des MCL einen innovativen Therapieansatz dar, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. KTE-X19 ist eine autologe Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie. Diese kann die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors (T-Cell Receptor, TCR) bei der Erkennung und Bindung eines Zielantigens umgehen: Normalerweise erkennt eine T-Zelle ihr Zielantigen mittels ihres TCR nur, wenn das Antigen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) von Zielzellen oder von Antigen-präsentierenden Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, präsentiert wird [17, 18].

Viele Tumore regeln die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie herunter, sodass T-Zellen die Tumorzellen nicht mehr als Ziele erkennen können, selbst wenn sie einen für diese Zellen spezifischen TCR exprimieren [18]. CAR-T-Zellen umgehen dieses Problem, da auch freie MHC-unabhängige Antigene auf Zielzellen direkt erkannt werden können [19]. Daher sind sie in ihrer Spezifität auch nicht auf

bestimmte MHC-Typen beschränkt. Zudem kommt es im Tumormikromilieu zur „Erschöpfung“ vorhandener T-Zellen durch fehlende Kostimulation bei der Präsentation von Antigenen oder durch persistente Überstimulation und Hochregulation koinhibitorischer Rezeptoren auf den T-Zellen. Dies hat eine Reduktion der Proliferation und Effektor-Funktionalität der T-Zellen zur Folge [20, 21].

An dieser Stelle bietet sich ein therapeutischer Ansatzpunkt für die gentechnologisch hergestellten CAR-T-Zellen, bei deren Generierung seit Jahrzehnten etablierte Methoden zur Herstellung von Antikörpern Anwendung finden.

Struktureller Aufbau des KTE-X19-CAR

Der bei KTE-X19 auf den T-Zellen exprimierte CAR enthält als extrazelluläre Bindedomäne ein gegen CD19 gerichtetes scFv-Fragment (Single-Chain Fragment Variable) des monoklonalen Antikörpers (monoclonal Antibody, mAb) FMC63 [22]. Nachdem das Signal der extrazellulären Bindung des scFv an CD19 die Zellmembran passiert hat, wird dieses mittels einer zytoplasmatischen Signaldomäne intrazellulär weitervermittelt. Am besten untersucht sowie am weitesten verbreitet ist hierbei die Signaldomäne von CD3 ζ (auch CD247), die essentiell für die Aktivierung von T-Zellen ist [23]. Durch Verwendung einer einzelnen Signaldomäne entstanden die CAR der ersten Generation. Die mit diesen CAR modifizierten T-Zellen zeigten bereits eine anti-tumorale Wirksamkeit, die jedoch nur kurzfristig anhielt. Um die Expansion *in vivo* zu verbessern, wurde intrazellulär eine kostimulatorische Domäne, meist CD28, hinzugefügt. T-Zellen mit diesen CAR der zweiten Generation expandieren schneller und stärker und weisen somit auch eine stärkere und länger anhaltende anti-tumorale Wirkung auf [21, 24, 25]. Bei KTE-X19 besteht die intrazelluläre Domäne aus der kostimulatorischen Domäne von CD28 zusammen mit der signalgebenden Domäne von CD3 ζ , somit gehört KTE-X19 zur zweiten Generation der CAR-T-Zellen (siehe Abbildung 1). Die kostimulatorische Domäne von CD28 wurde aufgrund von Untersuchungen ausgewählt, die gezeigt haben, dass CD28 entscheidend für einen anhaltenden und starken anti-tumoralen Effekt und die Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Serum ist [26].

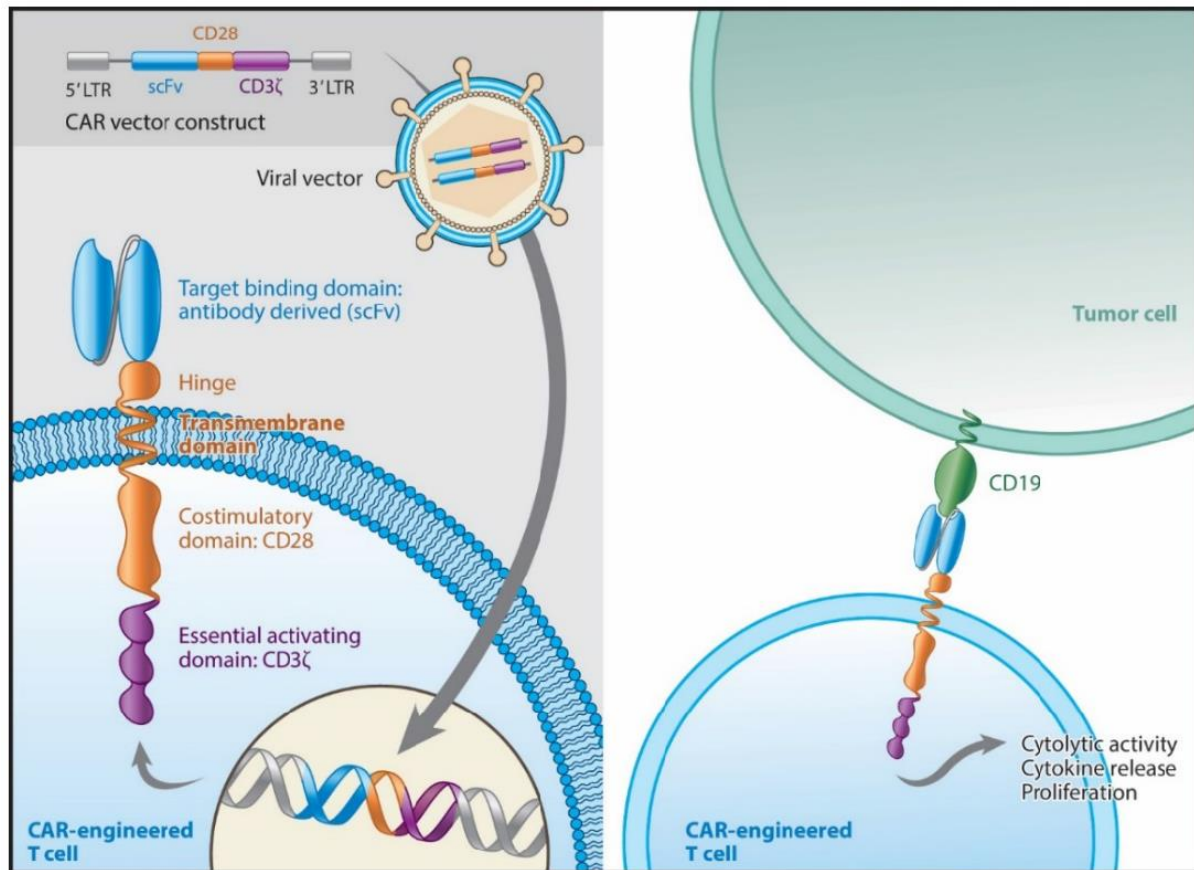


Abbildung 1: Aufbau und Wirkmechanismus von KTE-X19

Patientenindividuelle Herstellung von KTE-X19

Um die CAR-T-Zellen patientenindividuell erzeugen zu können, muss die für den chimären Rezeptor codierende Sequenz stabil in das Genom der autologen T-Zellen integriert werden. Hierzu wird im Falle von KTE-X19 die Methode der retroviralen Transduktion angewendet. Dazu wird zunächst eine sogenannte Verpackungszelllinie generiert, die replikationsinkompetente Retroviren in den Überstand der Zellkultur sezerniert. Diese Viren enthalten in ihrem Erbgut neben den für dieses Verfahren wichtigen Genen für die reverse Transkriptase und Integrase auch die Sequenz für den CAR. Zur Herstellung eines Verpackungszelllinienklons wurde zunächst die humane Verpackungszelllinie Phoenix ECO mit einem Vektor transfiziert, der die für den CAR codierende Sequenz enthält. Anschließend wurde mit dem erhaltenen Zellkultur-Überstand die Verpackungszelllinie PG13 transduziert. Von den transduzierten PG13-Zellen wurde ein Klon ausgewählt und für die Produktion von virushaltigem Zellkultur-Überstand in großem Maßstab expandiert [27].

Für die anschließende Herstellung von KTE-X19 werden dem Patienten im Vorfeld mittels Leukapherese mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) entnommen, welche unter anderem T-Zellen enthalten. Im Gegensatz zu anderen Lymphomen wie etwa dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) handelt es sich beim MCL vor allem im Rezidiv um eine pan-systemische

Erkrankung mit leukämischer Beteiligung, sodass häufig Tumorzellen im peripheren Blut zu finden sind [28]. Überdies kann nach einer Behandlung des MCL mit einem BTK-Inhibitor eine Mobilisierung von Tumorzellen in das periphere Blut beobachtet werden [29]. Dies macht es für eine CAR-T-Zell-Therapie des MCL (wie auch von Leukämien) erforderlich, aus den PBMC der Patienten zunächst die T-Zellen anzureichern und so weitgehend von möglicherweise vorhandenen Tumorzellen zu befreien. Im Herstellungsprozess von KTE-X19 werden daher an magnetische Beads gekoppelte anti-CD4 und anti-CD8 mAb eingesetzt, um mittels Positivselektion reife T-Zellen anzureichern, die nach ihrer Aktivierung und Modifizierung in praktisch reiner Form vorliegen [30, 31]. Dieser Herstellungsprozess von KTE-X19 unterscheidet sich damit deutlich von dem anderer CAR-T-Zell-Therapien.

Mittels retroviraler Transduktion wird die für den CAR codierende Sequenz ex vivo in das Genom der autologen T-Zellen integriert [31, 32]. Vor der Transduktion werden die T-Zellen mit Hilfe des anti-CD3 mAb OKT3 und Interleukin (IL)-2 aktiviert. OKT3 aktiviert T-Zellen Antigen-unabhängig durch eine Kreuzvernetzung von CD3, welches für die Signaltransduktion des TCR zuständig ist. IL-2 ist auch als T-Zell-Wachstumsfaktor bekannt und induziert die Proliferation und Differenzierung von B- und T-Lymphozyten. Zur Kostimulation der CAR-T-Zellen werden in anderen Herstellungsverfahren (beispielsweise auch bei Axicabtagen-Ciloleucel) die im Aphereseprodukt enthaltenen PBMC eingesetzt. Bei der Herstellung von KTE-X19 ist es jedoch essentiell, dass die Kostimulation nicht durch PBMC erfolgt, um eine vorzeitige Überaktivierung und Erschöpfung der CAR-T-Zellen durch Tumorzellen aus dem peripheren Blut zu vermeiden. Daher wird zur Kostimulation zusätzlich ein anti-CD28 mAb zugegeben [30, 31]. Nach einer erfolgreichen Transduktion werden die CAR-T-Zellen weiter expandiert und anschließend dem Patienten infundiert. Vor der Infusion werden die Patienten zur Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt [31]. In der Zulassungsstudie ZUMA-2 war die Herstellung von KTE-X19 aus dem Aphereseprodukt bei 71 von 74 Patienten erfolgreich, was einer Produktionseffizienz von 96% entspricht [33].

Wirkmechanismus von KTE-X19

Nach der Infusion sind die CAR-T-Zellen in der Lage, spezifisch an CD19-exprimierende B-Zellen zu binden. CD19 ist auf der Zelloberfläche sowohl von frühen Vorläuferzellen – außer hämatopoetischen Stammzellen – als auch von reifen B-Zellen zu finden, jedoch nicht auf anderen Lymphozyten (z. B. T-Zellen) oder auf Zellen anderer Gewebe. Die Stärke der CD19-Expression verdreifacht sich im Laufe der natürlichen B-Zell-Reifung von Vorläuferzellen zu reifen B-Zellen, vollständig differenzierte Plasmazellen exprimieren jedoch kein CD19 [32, 34]. CD19 ist auch auf vielen malignen B-Zellentitäten vorhanden, sodass diese Zellen mithilfe von Anti-CD19-CAR-T-Zellen gezielt angegriffen werden können [32]. Durch die Bindung des CAR an CD19 mittels des scFv von FMC63 wird über CD3 ζ eine Signalkaskade innerhalb der genetisch modifizierten T-Zelle ausgelöst, die in regulierter Abfolge bis in den Zellkern gelangt, um dort die Transkription bestimmter Gene und die Expression bestimmter Genprodukte auszulösen [25, 32]. Die kostimulatorische Domäne von CD28 führt zudem zur Expression des T-Zell-Wachstumsfaktors IL-2 durch die CAR-T-Zellen und dies wiederum zu einer weiteren Expansion in vivo [26, 32]. So erreicht die Anzahl von CAR-T-Zellen im Blut behandelter Patienten innerhalb der ersten 14 Tage nach der Infusion ein Maximum. 24 Monate

nach der Infusion sind bei der Mehrzahl der Patienten noch CAR-T-Zellen nachweisbar [33, 35].

Die anti-tumorale Wirkung der CAR-T-Zellen ist letztendlich analog zu der konventioneller zytotoxischer T-Zellen: Im Zuge der Bindung des TCR bzw. CAR an eine Zielzelle kommt es zur Ausbildung hoch organisierter, supramolekularer Cluster. Diese sogenannte immunologische Synapse sorgt für die zielgerichtete zytotoxische Wirkung der (CAR-)T-Zellen, wobei die Lyse der Zielzellen auf unterschiedlichen Wegen erfolgen kann [36]. So setzen die T-Zellen etwa intrazellulär gespeicherte Granula frei, welche in die Zielzellen eindringen und dort Apoptose (bzw. Nekrose in Apoptose-resistenten Zellen) induzieren. Granula sind Einlagerungen in Zellen, die meist Speicher- oder Sekretstoffe enthalten und von einer Membran umgeben sind, die den Granulainhalt vom Zytoplasma ausgrenzt. Granula von zytotoxischen T-Zellen enthalten unter anderem Perforin und Granzyme. Perforin gehört zur Klasse der zytolytischen Proteine und ist in der Lage, die Zellmembran einer Zielzelle zu perforieren und dabei eine Pore zu formen, durch die Granzyme, eine Klasse von Proteasen, in die Zielzelle eindringen und dort Apoptose auslösen können [37, 38]. Diese Wege zur Lyse von Zielzellen über Perforin und Granzyme stellt wohl die vorrangige Wirkweise von CAR-T-Zellen bei der schnellen und spezifischen Eliminierung von Tumor-Zellen dar. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Vorgänge bei einer Aktivierung der T-Zelle über den CAR schneller ablaufen als bei der Bindung des konventionellen TCR [36]. Neben diesen Wegen ist es CAR-T-Zellen auch möglich, über die Bindung ihres First Apoptosis Signal (Fas)-Liganden (FasL, CD95L) an den auf Zielzellen exprimierten Fas-Rezeptor (CD95), der auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, Apoptose via aktivierter Caspasen zu induzieren [36-38]. Zwischen diesem Liganden-basierten Weg und den Wegen der Degranulation können möglicherweise synergistische oder additive Effekte bestehen [36].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit KTE-X19 einen innovativen Therapieansatz bietet, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung, insbesondere für Patienten, für die bisher nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

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
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.	ja	14. Dezember 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von KTE-X19 entnommen [2].

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	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.

Die Angaben zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation von KTE-X19 entnommen [2].

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.

Die Informationen zum Wirkmechanismus von KTE-X19 und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation von KTE-X19, dem Studienprotokoll der ZUMA-2 Studie sowie aus Primär- und Sekundärliteratur inklusive Behandlungsleitlinien, die mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Suche identifiziert wurde.

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. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter - Tecartus®. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/140415/download>. [Zugriff am: 09.02.2021]
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.
3. Schieber M, Gordon LI, Karmali R. Current overview and treatment of mantle cell lymphoma. F1000Res. 2018;7.
4. Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? Exp Hematol Oncol. 2019;8:2.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2019.
6. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. Int J Mol Sci. 2019;20(18).
7. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132(16):1647-56.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
9. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J. 2019;9(6):50.
10. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, Pittaluga S, Royo C, Song JY, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. Haematologica. 2012;97(2):270-8.
11. Cruz JG, Martino R, Balsalobre P, Heras I, Piñana JL, Serrano D, et al. Long-Term Results of Fludarabine/Melphalan as a Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Mantle Cell Lymphoma: The GELTAMO Experience. Ther Adv Hematol. 2011;2(1):5-10.
12. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). Ann Hematol. 2014;93(9):1587-97.
13. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
14. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol. 2016;175(3):410-8.
15. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Raty R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol. 2012;158(3):355-62.

16. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol*. 2019;185(5):940-4.
17. Bridgeman JS, Sewell AK, Miles JJ, Price DA, Cole DK. Structural and biophysical determinants of alphabeta T-cell antigen recognition. *Immunology*. 2012;135(1):9-18.
18. Reeves E, James E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*. 2017;150(1):16-24.
19. Ramos CA, Dotti G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(7):855-73.
20. Zhang Z, Liu S, Zhang B, Qiao L, Zhang Y, Zhang Y. T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:17.
21. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech*. 2015;8(4):337-50.
22. Nicholson IC, Lenton KA, Little DJ, Decorso T, Lee FT, Scott AM, et al. Construction and characterisation of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for immunotherapy of B lineage leukaemia and lymphoma. *Mol Immunol*. 1997;34(16-17):1157-65.
23. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):720-4.
24. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5.
25. Bridgeman JS, Hawkins RE, Hombach AA, Abken H, Gilham DE. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy. *Curr Gene Ther*. 2010;10(2):77-90.
26. Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, 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.
27. Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, Xu H, Black MA, Morgan RA, et al. Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Immunother*. 2009;32(7):689-702.
28. Gu J, Huh YO, Jiang F, Caraway NP, Romaguera JE, Zaidi TM, et al. Evaluation of peripheral blood involvement of mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization in comparison with immunophenotypic and morphologic findings. *Mod Pathol*. 2004;17(5):553-60.
29. Chang BY, Francesco M, De Rooij MF, Magadala P, Steggerda SM, Huang MM, et al. Egress of CD19(+)CD5(+) cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients. *Blood*. 2013;122(14):2412-24.
30. Better M, Chiruvolu V, Sabatino M. Overcoming Challenges for Engineered autologous T Cell Therapies. *Cell & Gene Therapy Insights*. 2018;4(4):173-86.
31. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-C19-102 - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2017;108(6):1109-18.
33. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-42.
34. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):36.
35. Kite Pharma Inc. Pharmacokinetics and pharmacodynamics report for a phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2). 2019.
36. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
37. Kaufmann SHE. *Basiswissen Immunologie*: Springer-Verlag; 2013.
38. Schütt C, Bröker B. *Grundwissen Immunologie*: Springer-Verlag; 2011.