

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Modul 2 – Allgemeine Informationen.....	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkstoffklassen und Wirkmechanismen im Überblick.....	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Selektive Expression des B-Zell-Reifungsantigens (BCMA) während der B-Zell-Reifung zur Plasma- und Myelomzelle	9
Abbildung 2: Aufbau des Ide-Cel CAR und der CAR-T-Zelle	11
Abbildung 3: Herstellungsprozess der Ide-Cel CAR-T-Zellen.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug Conjugate)
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-dependent Cellular Phagocytosis)
APRIL	Proliferation induzierender Ligand (A proliferation-inducing ligand)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
ATPase	Adenosintriphosphatase
BAFF	B-Zell-aktivierender Faktor aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) (B-cell activation factor of the TNF family)
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
bzw.	Beziehungsweise
Ca ²⁺	Calciumionen
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
c-MYC	zelluläres Myelocytomatose-Onkogen
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EG	EU-Verordnung (Europäische Gemeinschaft)
EU	Europäische Union
FAS	First Apoptosis Signal
FASL	First Apoptosis Signal-Ligand
Fc	Fragment crystallisable
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IFN	Interferon
IgG1	Immunglobulin G1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
IL	Interleukin
IMiD®	Immunmodulator
IS	Immunologische Synapse
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
m ²	Quadratmeter
mcMMAF	Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F
MHC-I	Major Histocompatibility Complex Class I
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NF-κB	Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cell)
PI	Proteasominhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
sBCMA	lösliches B-Zell-Reifungsantigen im Serum (soluble B-cell maturation antigen in the serum)
scFv	Single Chain Variable Fragment
SINE	Selektiver Inhibitor des nukleären Exports
SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
TACI	Transmembrane activator calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor (Tumor Necrosis Factor Receptor)
u. a.	Unter anderem
v. a.	Vor allem
VH	Heavy-chain variable Region
VL	Light-chain variable Region
XPO1	Exportin 1
z. B.	Zum Beispiel

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:	Idecabtagen vicleucel
Handelsname:	Abecma
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 16848643	EU/1/21/1539/001	Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 420×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen	Jeder Infusionsbeutel enthält die patienten-spezifische Zelldispersion in einer chargen-abhängigen Konzentration. Das Endprodukt ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) verpackt. Jeder Infusionsbeutel enthält 10 – 30 ml, 30 – 70 ml oder 55 – 100 ml Infusionsdispersion.
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); EU: Europäische Union; ml: Milliliter; 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.

Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) umfasst die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2021a).

Das Multiple Myelom ist eine seltene Tumorerkrankung aus der Gruppe der B-Zell-Lymphome, die trotz der erzielten Fortschritte in der Therapie der Erkrankung in den vergangenen Jahren weiterhin als unheilbar gilt (Dietzfelbinger 2017). Aufgrund der komplexen Pathophysiologie kann es im Krankheitsverlauf auch nach initialem Ansprechen auf eine Therapie unweigerlich zu Rezidiven kommen, die eine kontinuierliche Behandlung zur Kontrolle der Erkrankung erfordern. Mit jedem Rezidiv reduziert sich zudem sowohl die Wahrscheinlichkeit auf ein erneutes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens auf eine weitere Therapieoption. Dadurch verschlechtert sich die Prognose für Patienten mit Multiplem Myelom im Krankheitsverlauf zunehmend, was mit einer zunehmend sinkenden Überlebenschance einhergeht (Dimopoulos 2015; Yong 2016).

Patienten, die bereits mit mehreren verschiedenen Wirkstoffklassen therapiert wurden und gegen eine oder mehrere Hauptwirkstoffklassen der evidenz-basierten Myelom-Therapie (d. h. IMiD®, PI oder einen gegen den Cluster of Differentiation (CD) 38 gerichteten Antikörper) refraktär sind, haben eine besonders schlechte Prognose. Für diese stark vorbehandelten

Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom existiert derzeit kein einheitlicher Therapiestandard. Die Ergebnisse, die mit verfügbaren konventionellen Therapien für diese Patienten erzielt werden können, sind mit einer Gesamtansprechrate von etwa 32 %, einem medianen Gesamtüberleben von weniger als 15 Monaten und einem medianen progressionsfreien Überleben von unter vier Monaten im Allgemeinen unzureichend (Gandhi 2019; Jagannath 2021; Lonial 2020a; Lonial 2020b).

Es besteht somit ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für stark vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, der durch Ide-Cel mit einem vollständig neuartigen Wirkmechanismus zur Behandlung des Multiplen Myeloms adressiert wird (siehe Modul 3.2).

CAR-T-Zelltherapie mit Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)

Ide-Cel ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen artifiziellen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) und versetzt damit das Immunsystem des Patienten in die Lage, die Myelomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen (D'Agostino 2020; Raje 2019).

Es handelt sich dabei um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP), das gemäß Artikel 2(1)(a) der Europäischen Union (EU)-Verordnung (Europäische Gemeinschaft (EG)) 1394/2007 den Gentherapien zuzuordnen ist.

Das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) als Zielstruktur

Die Wahl des Zielantigens spielt eine entscheidende Rolle für die Wirkung und Sicherheit der CAR-T-Zelltherapie. Dieses sollte so spezifisch wie möglich sein, um eine zielgerichtete tumorizide Immunantwort gegen die Tumorzellen zu induzieren und damit das Risiko von Off-Target-Toxizitäten zu minimieren (Cho 2018; Raje 2019).

Ide-Cel richtet sich spezifisch gegen das Oberflächenantigen BCMA, welches ein Rezeptor aus der Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR) ist. Die Expression von BCMA beschränkt sich hauptsächlich auf die späten Entwicklungsstadien der B-Zelllinie, wie B-Lymphozyten (Plasmablasten), differenzierte Plasmazellen und Myelomzellen und stellt damit einen effektiven Angriffspunkt für eine Myelom-spezifische Tumorthherapie dar (siehe Abbildung 1). Diese Spezifität wird durch eine fehlende BCMA-Expression auf naiven B-Zellen, Memory B-Zellen (Seckinger 2017), hämatopoetischen Stammzellen sowie normalen nicht-hämatopoetischen Geweben unterstrichen (Carpenter 2013; Cho 2018; Tai 2015). Begünstigend wirkt sich zusätzlich die signifikant erhöhte BCMA-Expression und Antigendichte auf Myelomzellen gegenüber normalen Plasmazellen und Vorläufer-Zellen aus (Carpenter 2013; Cho 2018; Seckinger 2017). Die hohe Selektivität von Ide-Cel gegen BCMA lässt eine geringe Off-Target-Toxizität von Ide-Cel erwarten (Cho 2018; O'Connor 2004).

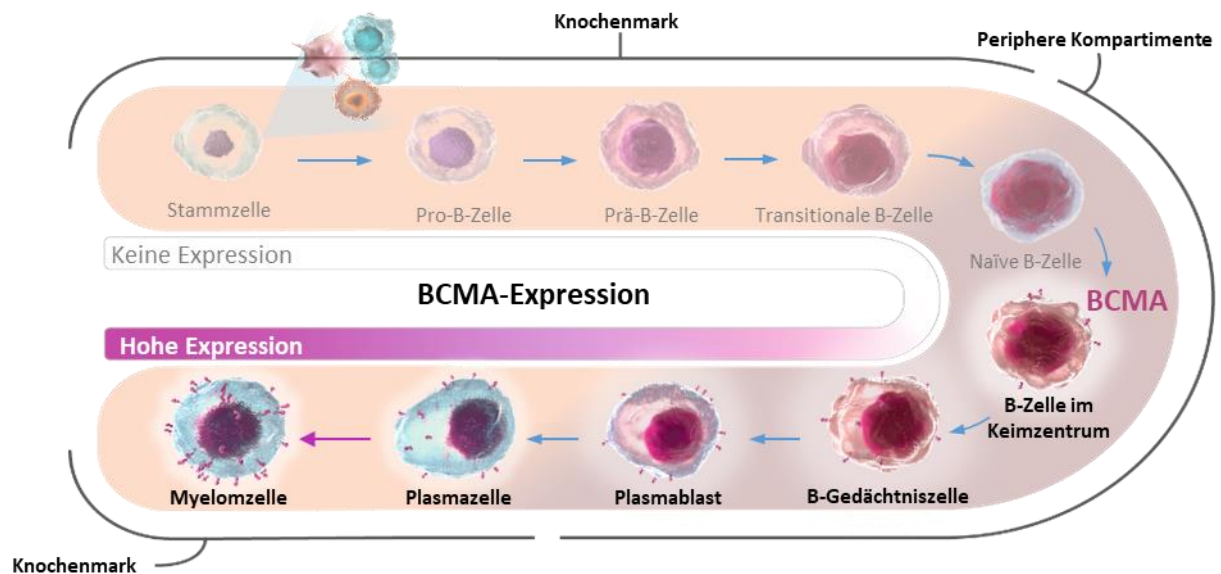


Abbildung 1: Selektive Expression des B-Zell-Reifungsantigens (BCMA) während der B-Zell-Reifung zur Plasma- und Myelomzelle

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)

Quelle: eigene Darstellung

BCMA spielt neben zwei weiteren verwandten TNF-Rezeptoren (BAFF-R und TACI) die Hauptrolle bei der Proliferation, Differenzierung und Reifung von B-Zellen zu Plasmazellen und deren Langzeitüberleben (Cho 2018; O'Connor 2004; Zhang 2007). Die Aktivierung von BCMA erfolgt durch die Bindung von zwei proliferationsinduzierenden Liganden BAFF (B-Zell-aktivierender Faktor aus der Familie der TNF (B-cell activation factor of the TNF family)) und APRIL (A proliferation-inducing ligand), die das Wachstum und die Langlebigkeit von Plasma- und Myelomzellen sichern (Cho 2018; Dalla Palma 2020). Die Bindung der Liganden führt in der BCMA-überexprimierenden Myelomzelle zu einem Übermaß der Aktivierung von Anti-apoptotischen Proteinen, die die Myelomzellen vor der Dexamethason- und Interleukin (IL)-6-Deprivation-induzierten Apoptose schützen. Darüber hinaus steigert BCMA die Expression von Genen, die mit der Aktivierung von Osteoklasten, der Adhäsion und Angiogenese bzw. Metastasen-Bildung assoziiert sind und induziert die Expression immunsuppressiver Moleküle, was die weitere Ausbreitung des Myeloms begünstigt (Cho 2018). Entgegen der essentiellen Funktion während der B-Zell-Differenzierung und -Langlebigkeit spielt BCMA keine Rolle bei der Erhaltung der normalen B-Zell-Homöostase (Cho 2018; O'Connor 2004).

Der extrazelluläre Teil des Membran-gebundenen BCMA kann durch γ -Sekretase abgespalten werden und als lösliches B-Zell-Reifungsantigen (soluble B-cell maturation antigen in the serum, sBCMA) im Blutserum vorliegen. Myelompatienten weisen einen höheren sBCMA-Gehalt im Serum auf als gesunde Individuen. Der Gehalt an sBCMA korreliert mit dem Krankheitsstatus und der Prognose, wobei ein erhöhter Serumspiegel mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist (Cho 2018; Sanchez 2012).

Molekularer Aufbau des chimären Antigenrezeptors (CAR) von Ide-Cel

Der Ide-Cel CAR ist ein artifizieller Transmembranrezeptor, der aus modular aufgebauten funktionellen Domänen besteht (siehe Abbildung 2).

Die extrazelluläre Domäne wird aus dem murinen Single Chain Variable Fragment (scFv), bestehend aus der leichten und schweren variablen Region des BCMA-spezifischen monoklonalen Antikörpers, gebildet. Sie erkennt und bindet antigen-spezifisch BCMA exprimierende Zellen. Die intrazellulären Domänen vermitteln die Aktivierung der CAR-T-Zellfunktion. Dazu gehören die Aktivierungsdomäne CD3 ζ , welche bereits eine potente zytotoxische T-Zellantwort ermöglicht, sowie die kostimulatorische Domäne 4-1BB (CD137). Die zusätzliche Stimulation der Domäne 4-1BB ermöglicht die vollständige physiologische T-Zell-Aktivierung. Durch Vorhandensein der kostimulatorischen Domäne 4-1BB zählt der Ide-Cel CAR zu den Rezeptoren der zweiten Generation. Diese zeichnen sich durch eine verstärkte T-Zellantwort, erhöhte Proliferation und Persistenz der Zellen gegenüber CAR der ersten Generation aus (Han 2013; Kowolik 2006; Lam 2020; Zhang 2007).

Die intra- und extrazellulären Teile des CAR werden durch eine humane CD8 α -Spacer- bzw. Hinge-Region und Transmembran-Domäne miteinander verbunden, welche die Verankerung des Ide-Cel CAR auf der T-Zelloberfläche und die sterische Beweglichkeit der BCMA-Bindedomäne gewährleisten (Stoiber 2019; Zhang 2017).

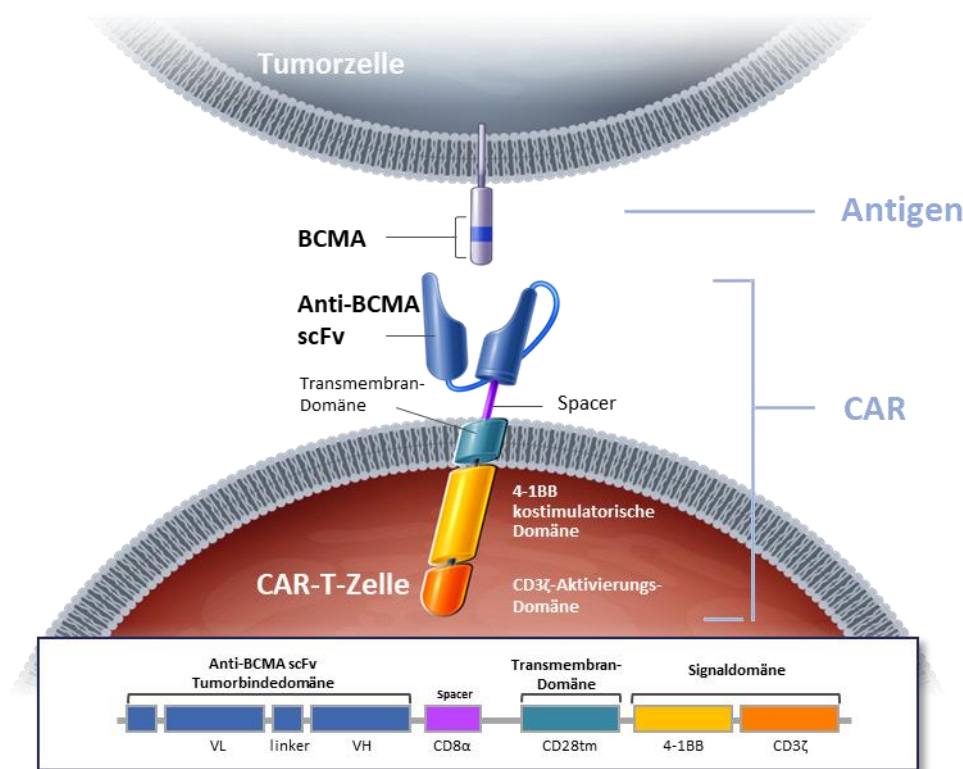


Abbildung 2: Aufbau des Ide-Cel CAR und der CAR-T-Zelle

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; scFv: Single Chain Variable Fragment; VH: Heavy-chain variable Region; VL: Light-chain variable Region

Quelle: eigene Darstellung

Wirkmechanismus von Ide-Cel

Der Wirkmechanismus der CAR-T-Zelltherapie beruht auf dem Prinzip, die körpereigene T-Zell-induzierte Immunantwort zu aktivieren und gezielt gegen die Tumorzellen zu richten.

Nach der Infusion bindet Ide-Cel über die extrazelluläre Antigen-erkennende scFv-Domäne an BCMA exprimierenden Zellen unter Bildung einer CAR-T-spezifischen immunologischen Synapse (IS) (Xiong 2018). Die Synapsenbildung führt zur Aktivierung der Signaldomäne CD3ζ sowie der kostimulatorischen Domäne 4-1BB und leitet über intrazelluläre Signaltransduktion die zytotoxischen T-Zell-Effektor-Funktionen von Ide-Cel ein. Aktivierte CAR-T-Zellen üben ihre zytotoxischen Eigenschaften hauptsächlich über den schnellen und präzisen Prozess der Sekretion von Granula, welche Perforin, ein zytolytisches Protein, und Granzyme enthalten, aus. Nach antigenabhängiger Formation der IS werden beide Stoffe aus der CAR-T-Zelle in den synaptischen Spalt sekretiert. Daraufhin formt Perforin Poren in der Membran der gebundenen Zelle und ermöglicht damit den Eintritt der pro-apoptotischen Granzyme, eine Klasse von Proteasen, in die Zielzelle. Im Zytoplasma induzieren diese anschließend Caspase-abhängige und -unabhängige Apoptose bzw. Nekrose, die den Tod der Tumorzelle auslösen (Benmebarek 2019; Cullen 2008). Im Menschen wird dieser Mechanismus als der vorherrschende Prozess für die CAR-T-Zell-induzierte Elimination der Zielzelle betrachtet. Zusätzlich können T-Zellen über die Bindung des First Apoptosis Signal

(FAS)-Liganden (FASL, CD95L) mit dem FAS-Rezeptor (CD95), welcher auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, auf der Zielzelle eine Caspase-vermittelte Apoptose induzieren (Benmebarek 2019; Nagata 2017).

Die Aktivierung der CAR-T-Zellen löst zudem die Sekretion von Zytokinen wie IL-2, TNF- α und Interferon (IFN)- γ aus (Chang 2017; Finney 2004; Yu 2017), die die Proliferation und damit die Expansion der CAR-T-Zellen im Körper des Patienten hervorrufen. Ide-Cel CAR-T-Zellen vermehren sich schnell und erreichen im Median elf Tage nach Infusion ihre maximale Expansion und können bis zu einem Jahr im peripheren Blut nachgewiesen werden (BMS 2021a). Durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine werden zusätzlich weitere Immun- und Fresszellen des Immunsystems, die zur Lyse der Tumorzellen beitragen, rekrutiert und aktiviert (Benmebarek 2019; Yu 2017).

Mittels des CAR-Rezeptors kann Ide-Cel die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors (T-Cell Receptor, TCR) bei der Erkennung und Bindung des Zielantigens umgehen. Normalerweise erkennt der TCR nur Antigene, die über den Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I) auf der Zelloberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen präsentiert werden, was u. a. auch eine Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen ermöglicht (Bridgeman 2012). Im Gegensatz dazu kann Ide-Cel unabhängig vom MHC-I direkt an das Zielantigen BCMA auf den Tumorzellen binden und diese abtöten. Durch diesen Mechanismus überwindet Ide-Cel die natürliche Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen, was zur Bekämpfung des Myeloms essenziell ist. Tumorzellen sind u. a. in der Lage, die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie zu reduzieren, sodass sie nicht mehr als Zielzelle erkennbar sind (Cornel 2020). Aufgrund der MHC-I unabhängigen Wirkung von Ide-Cel kann dieser Immunevasionsmechanismus umgangen werden.

Herstellung von Ide-Cel CAR-T-Zellen

Zur Herstellung der Ide-Cel CAR-T-Zellen werden dem Patienten mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) per Leukapherese entnommen (siehe Abbildung 3).

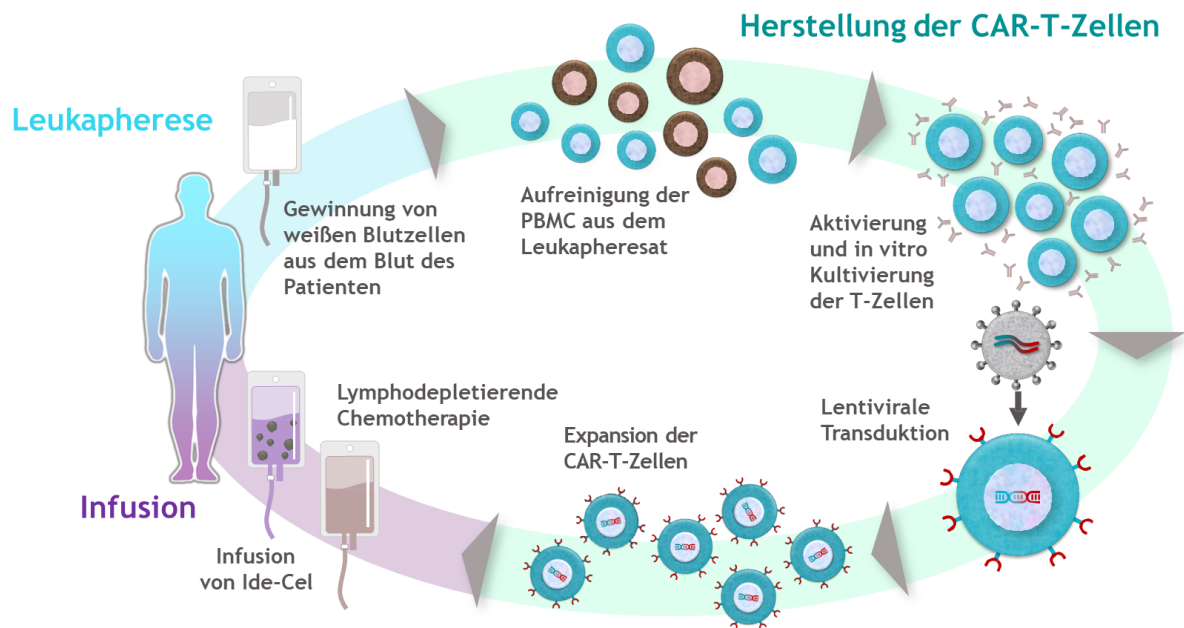


Abbildung 3: Herstellungsprozess der Ide-Cel CAR-T-Zellen

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells).

Quelle: eigene Darstellung

Nach der Aufreinigung der PBMC aus dem Leukapheresat werden diese mit Anti-CD3- und Anti-CD28-Antikörpern aktiviert (Friedman 2018) und anschließend in vitro kultiviert.

Mittels lentiviraler Transduktion erfolgt der stabile Einbau der BCMA-CAR-Gensequenz (Anti-BCMA02-CAR) in das Genom der Zellen, sodass die CAR-Gensequenz bei Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben und der CAR auf deren Zelloberfläche exprimiert wird (Friedman 2018). Anschließend werden Ide-Cel CAR-T-Zellen in vitro expandiert, bevor sie dem Patienten reinfundiert werden.

Therapieablauf

Vor Beginn der Therapie mit Ide-Cel unterzieht sich der Patient, wie oben beschrieben, zunächst einer Leukapherese zur Gewinnung der PBMC. Falls erforderlich, können die Patienten für den Zeitraum der Herstellung von Ide-Cel eine Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung erhalten. Im Anschluss daran erhalten Patienten eine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC). Diese besteht aus der intravenösen Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und soll an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden (BMS 2021a).

Zwei bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC erfolgt die einmalige Infusion von Ide-Cel mit der Zieldosis von 420×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb des Dosisbereichs von 260 bis 500×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (BMS 2021a).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nach der Infusion von Ide-Cel sollten die Patienten für zehn Tage auf Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS), auf neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten an einem qualifizierten Behandlungszentrum überwacht werden (BMS 2021a).

Differenzierung gegenüber anderer Therapieoptionen

Für die Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms sind Arzneimittel aus den folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- IMiD®: Lenalidomid und Pomalidomid
- PI: Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib
- Histon-Deacetylase-Inhibitoren: Panobinostat
- Monoklonale Antikörper: Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab
- Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug Conjugate, ADC): Belantamab-Mafodotin
- Exportin 1 (XPO1)-Inhibitor: Selinexor

Darüber hinaus werden weitere Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt. Dazu gehören Zytostatika wie Melphalan und Cyclophosphamid sowie Glukokortikoide wie Dexamethason und Prednisolon. Weiterhin kommen die Zytostatika Doxorubicin, auch in pegylierter liposomaler Form, Bendamustin, Vincristin und Carmustin in Frage. Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass keiner der genannten Wirkstoffe ein übereinstimmendes Anwendungsgebiet zu Ide-Cel aufweist.

Die Wirkstoffe und ihre Wirkmechanismen sind in Tabelle 2-3 dargestellt.

Tabelle 2-3: Wirkstoffklassen und Wirkmechanismen im Überblick

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Wesentlicher Wirkmechanismus laut Fachinformation
Zugelassene Therapieoptionen zur Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms	
Immunmodulatoren (IMiD®)	
Lenalidomid, Pomalidomid	• Immunmodulierend: verstärkt die durch T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelte Immunität und hemmt die Bildung proinflammatorischer Zytokine. • Direkt tumorzidal durch Hemmung der Proliferation und Verstärkung der Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. • Inhibition der stromalen Wechselwirkungen. • Hemmung der Angiogeneese und Osteoklastengengese.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Wesentlicher Wirkmechanismus laut Fachinformation
Proteasominhibitoren (PI)	
Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	- Bortezomib: Proteasom-Inhibition durch selektive, reversible Bindung an die 26S-Untereinheit verursacht die Deregulation von Zellzyklus-Regulatorproteinen u. a. des Transkriptionsfaktors NF-κB. Dies führt zum Zellzyklusarrest und Apoptose. Eine Osteoblasten-Aktivierung und Osteoklasten-Inhibition wird beobachtet. Die Interaktion zwischen Myelomzellen und dem Knochenmarksmikromilieu wird beeinflusst. - Carfilzomib: selektive, irreversible Bindung an 20S-Untereinheit des Proteasoms. Wirkt direkt tumorzidal und hemmt die Interaktion der Myelomzellen mit dem Knochenmarksmikromilieu. - Ixazomib: selektive, reversible Bindung an die 20S-Untereinheit des Proteasoms. Wirkt zytotoxisch auf Myelomzellen (in vitro) und beeinflusst die Interaktion zwischen Myelomzellen und dem Knochenmarksmikromilieu (u. a. vaskuläre Endothelzellen, Osteoblasten, Osteoklasten).
Histon-Deacetylase-Inhibitoren	
Panobinostat	- Hemmung der enzymatischen Aktivität der Histon-Deacetylasen. - Epigenetische Modulation, durch verstärkte Acetylierung von Histon-Proteinen, was zu einer transkriptionellen Aktivierung führt. - In vitro: Zellzyklusarrest und/oder Apoptose von transformierten Zellen, durch intrazelluläre Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen.
Monoklonale Antikörper	
Anti-CD38-Antikörper	
Daratumumab, Isatuximab	- Daratumumab: humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper; Isatuximab: monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, beide binden selektiv an CD38 v. a. auf Myelomzellen. - Induzieren u. a. immunvermittelten Zelltod durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) und Phagozytose (Antibody-dependent Cellular Phagocytosis, ADCP). - Abnahme von myeloiden Suppressorzellen, regulatorischen T-Zellen und B-Zellen und Zunahme der CD4-positiven und CD8-positiven T-Zellen und Lymphozyten, Hinweise auf immunmodulatorische Effekte.
Anti-SLAMF7-Antikörper	
Elotuzumab	- Humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an SLAMF7 auf Myelom-, NK- u. a. Zellen bindet. - Elimination der Myelomzellen durch NK-zellvermittelte ADCC und Makrophagen-vermittelte ADCP. - Immunaktivierend auf NK-Zellen und andere Immunzellen.
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug Conjugate, ADC)	
Belantamab-Mafodotin	- Anti-BCMA humanisierter, monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mit dem mcMMAF konjugiert ist. - Nach Aufnahme in die Tumorzelle inhibiert mcMMAF das Mikrotubuli-Netzwerk, was zum Zellzyklusarrest und Apoptose der Tumorzelle führt. - Aktivierung von Immuneffektorzellen, die mittels ADCC und ADCP Tumorzellen abtöten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Wesentlicher Wirkmechanismus laut Fachinformation
Exportin (XPO) 1-Inhibitor	
Selinexor	• SINE, der spezifisch XPO1 blockiert, welches den nukleären Transport von Tumorsuppressoren und Onkogenen aus dem Zellkern in das Zytoplasma reguliert. • Die Hemmung von XPO1 führt zu einer Erhöhung von Tumorsuppressoren, zum Stillstand des Zellzyklus, zur Reduzierung verschiedener Onkoproteine wie c-MYC und Cyclin D1 und zur Apoptose von Krebszellen.
Weitere Therapieoptionen zur Behandlung des Multiplen Myeloms	
Zytostatika	
Alkylantien	
Carmustin, Cyclophosphamid, Melphalan	• Tumorzytotoxisch, Hemmung der Zellteilung • Störung der DNA/RNA-Synthese und DNA-Reparaturmechanismen durch die Alkylierung von DNA-Bestandteilen und Nukleoproteinen, was zu DNA-Interstrangvernetzungen und Proteinvernetzungen führt.
Anthrazykline	
Doxorubicin, liposomales Doxorubicin	• Zytostatisches Antibiotikum • Einbau von Doxorubicin zwischen benachbarte Basenpaare der DNA hemmt die DNA-Replikation und Transkription und Proteinsynthese, was zum Zellzyklusarrest führt.
Mitosehemmer	
Vincristin	• Vinca-Alkaloide (Spindelgifte) binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin, verhindern den Aufbau und induzieren den Abbau von Mikrotubuli, was zur Hemmung der Zellteilung führt. • Wirkung auch auf andere zelluläre Systeme möglich (z. B. RNA- und DNA-Synthese, cAMP, Lipidbiosynthese und Calmodulinabhängige Ca²⁺-Transport-ATPase).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Wesentlicher Wirkmechanismus laut Fachinformation
Glukokortikoide	
Dexamethason, Prednison, Prednisolon	• Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen mit immunsuppressiven, entzündungshemmenden und antiproliferativen Effekten. • Verringerung der Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und Hemmung der Chemotaxis und Aktivität der Zellen des Immunsystems. • Wirkung auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel.
Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug Conjugate); ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity); ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-dependent Cellular Phagocytosis); ATPase: Adenosintriphosphatase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); Ca²⁺: Calciumionen; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate); CD: Cluster of Differentiation; c-MYC: zelluläres Myelocytomatose-Onkogen; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); IgG1: Immunglobulin G1; IMiD®: Immunmodulator; mcMMAF: Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F; NF-κB: Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells; NK-Zelle: Natürliche Killerzelle; PI: Proteasominhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); SINE: Selektiver Inhibitor des nukleären Exports; SLAMF7: Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7; u. a.: Unter anderem; v. a.: Vor allem; XPO1: Exportin 1. Quellen: AbZ-Pharma 2021; AMGEN 2021; Aspen Pharma 2019; Baxter Oncology 2015; BMS 2020, 2021b, 2021c, 2021d; EMA 2021; GSK 2021; Janssen 2021a, 2021b, 2021c; medac 2021; Merck 2021a, 2021b, 2021c; Sanofi Genzyme 2021; Secura Bio 2021; Takeda 2021; TEVA 2020; Tillomed 2018	

Mit Ide-Cel steht die erste CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms zur Verfügung, die sich sowohl im Hinblick auf die Wirkstoffklasse als auch im Wirkmechanismus entscheidend von den bisher verfügbaren Wirkstoffen zur Behandlung des Multiplen Myeloms unterscheidet (siehe Tabelle 2-3).

Ide-Cel besteht im Unterschied zu klassischen Arzneimitteln, wie chemischen Molekülen oder Proteinen, aus genveränderten autologen T-Zellen, den CAR-T-Zellen, und stellt damit eine lebende patientenindividuelle Immunzelltherapie dar. Diese genetisch veränderten Zellen können sich nach der Aktivierung durch die Tumorzellen schnell und stark im Körper des Patienten vermehren und sind bis zu einem Jahr nach Infusion im Patienten nachweisbar (BMS 2021a; Cohen 2018). Mit einer einmaligen Infusion kann mit Ide-Cel ein sonst schwer zu behandelndes rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom effektiv kontrolliert und zurückgedrängt werden, was dem Patienten neben einer Lebenszeitverlängerung eine lange progressionsfreie und damit therapiefreie Zeit ermöglicht.

Ide-Cel ist eine zielgerichtete Myelom-Therapie. Die Spezifität wird durch die Bindung von Ide-Cel an das Oberflächenantigen BCMA ermöglicht, dessen Expression hauptsächlich auf reife B-lymphozytäre Zellen und auf Myelomzellen begrenzt ist und nicht auf anderen Gewebszellen, naiven und Memory B-Zellen oder hämatopoetischen Stammzellen nachgewiesen wurde (Carpenter 2013; Cho 2018; Seckinger 2017). Die antitumorale Wirkung von Ide-Cel basiert auf der Kombination aus der direkten zytotoxischen CAR-T-Zellantwort gegen Myelomzellen und der systemischen Stimulation von Immuneffektorzellen, die eine anhaltende antitumorale Wirkung zusätzlich verstärken. Aufgrund der hohen Spezifität von Ide-Cel gegen BCMA wird das Auftreten von Off-Target-Toxizitäten als gering eingeschätzt (Carpenter 2013; Cho 2018; Seckinger 2017).

Im Gegensatz dazu beruht die zytotoxische Wirkung der Mehrheit der klassischen antineoplastischen Myelom-Therapien auf einer systemischen Wirkweise, die sich in erster Linie gegen Prozesse in allen teilungsaktiven Zellen, einschließlich der Krebszellen im Körper richtet. Zu diesen Prozessen zählt die Inhibition der Zellteilung, der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Replikation und -Synthese, der Proteinsynthese, der Proteasomaktivität, die Störung des Metabolismus und die Zerstörung des Zellskeletts. Zu diesen Wirkstoffklassen zählen in erster Linie die Zytostatika. Da ihre Wirkung auf die DNA oder das Zytoskelett nicht zwischen sich teilenden Tumor- und normalen Körperzellen unterscheiden kann, ist der Effekt als unspezifisch anzusehen. Daher weisen Zytostatika in der Regel erhebliche Nebenwirkungen auf (dkfz 2019). PI beeinflussen über die hoch selektive Bindung an Proteasomuntereinheiten den Metabolismus bestimmter Proteine in der Zelle, stören damit die Proteinhomöostase und führen letztlich zum Absterben der Zellen (AMGEN 2021; Janssen 2021c; Takeda 2021). Der Histon-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat bewirkt eine epigenetische Modulation der DNA, was letztendlich zum Stillstand des Zellzyklus und/oder Apoptose führt (Secura Bio 2021). Beide letztgenannten Wirkstoffe weisen eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen auf. Der Wirkmechanismus von Ide-Cel unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus der genannten Wirkstoffklassen.

Weitere systemisch wirkende Arzneimittel sind IMiD[®] und Glukokortikoide. Während Glukokortikoide einen immunsuppressiven Effekt ausüben, wirken IMiD[®] multifaktoriell und stimulierend auf das Immunsystem und zählen damit zu den immuntherapeutischen Ansätzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Rasche 2017). Der IMiD[®] Lenalidomid hemmt z. B. gezielt die Proliferation bestimmter hämatologischer Tumorzellen, einschließlich Myelomzellen und Zellen mit einer Chromosom 5-Deletion und führt zum Absterben der Myelomzellen. Zusätzlich fördert es die durch T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelte Immunität, hemmt die Neubildung von Blutgefäßen zum Tumor und unterbindet damit die Nährstoffversorgung (Rasche 2017). Der Wirkmechanismus von IMiD[®] und Glukokortikoiden unterscheidet sich somit in grundlegender Weise vom Wirkmechanismus von Ide-Cel.

Immuntherapeutische Wirkstoffe, die sich spezifisch gegen Myelomzellen richten, sind monoklonale Antikörper sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug Conjugate, ADC) Belantamab-Mafodotin. In Deutschland sind zur Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms die monoklonalen Antikörper Daratumumab, Isatuximab und Elotuzumab zugelassen. Sie unterscheiden sich in den adressierten Zielstrukturen auf Myelomzellen sowie in weiteren Antikörper-spezifischen Merkmalen, die eine Effektorfunktion von Immunzellen auslösen (siehe Tabelle 2-3). Elotuzumab bindet an Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7 (SLAMF7), welches im hohen Maße auf Myelomzellen exprimiert wird. SLAMF7 wird ebenfalls auf anderen Immunzellen wie den NK-Zellen, Plasmazellen, Monozyten, B-Zellen, einigen T-Zell-Untergruppen, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert, wobei hämatopoetische Stammzellen und normales Gewebe ausgeschlossen sind (BMS 2020). Elotuzumab aktiviert über die Bindung an SLAMF7 und den fragment crystallisable (Fc)-Rezeptor NK-Zellen und weitere spezifische Immunzellen, die die Abtötung der Myelomzellen durch NK-vermittelte antikörperabhängige Zytotoxizität (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) und Makrophagen-vermittelte antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-dependent Cellular Phagocytosis, ADCP) auslösen (BMS 2020). Daratumumab und Isatuximab binden an das Oberflächenprotein CD38, welches in hoher Konzentration auf Myelomzellen und ebenfalls in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. In vitro Studien weisen darauf hin, dass die immunvermittelte Tumorzelllyse durch verschiedene Effektorfunktionen, wie ADCC, ADCP und komplementabhängiger Zytotoxizität ausgelöst wird (Janssen 2021b; Sanofi Genzyme 2021).

Der Wirkmechanismus von Ide-Cel unterscheidet sich somit grundsätzlich von der Wirkweise der zugelassenen monoklonalen Antikörper.

Das kürzlich zugelassene ADC Belantamab-Mafodotin richtet seine Wirkung ebenfalls zielgerichtet gegen Myelomzellen. Belantamab-Mafodotin ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit dem Zytotoxikum Maleimidocapryol-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF) konjugiert ist, und das Oberflächenprotein BCMA auf Myelomzellen bindet (GSK 2021). Da die Expression von BCMA hauptsächlich auf reife B-lymphozytäre Zellen und auf Myelomzellen begrenzt ist und nicht auf anderen Gewebszellen, naiven und Memory B-Zellen

oder hämatopoetischen Stammzellen nachgewiesen wurde, ist die Myelom-Spezifität sehr hoch (Carpenter 2013; Cho 2018; Seckinger 2017). Die Wirkung von Belantamab-Mafodotin ist abhängig von der Rezeptor-vermittelten Aufnahme in die Zielzelle und der Freisetzung des Zytotoxikums, welches das Mikrotubuli-Zellskelett zerstört und damit den Zellzyklusarrest und die Apoptose der Tumorzelle auslöst. Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung von Immuneffektorzellen. Ide-Cel bindet ebenfalls an das Oberflächenantigen BCMA, unterscheidet sich als autologe CAR-T-Zelltherapie im Hinblick auf seinen Wirkmechanismus aber dennoch grundlegend von Belantamab-Mafodotin.

Ein weiterer kürzlich zugelassener Wirkstoff zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms stellt Selinexor dar. Dieses wirkt durch die Bindung und Hemmung von XPO1, welches den nukleären Transport von Tumorsuppressoren und Onkogenen aus dem Zellkern in das Zytoplasma reguliert. Die Hemmung von XPO1 führt zu einer Erhöhung von Tumorsuppressoren und Reduktion von Onkogenprodukten im Zellkern von Tumorzellen, was in einem Zellzyklus-Stillstand resultiert und letztlich zur Apoptose der Krebszellen führt (EMA 2021).

Im Gegensatz zu Ide-Cel werden alle oben aufgeführten Therapieoptionen in der Regel kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten angewandt. Ausgenommen Ide-Cel und Belantamab-Mafodotin, werden die aufgeführten Therapieoptionen zudem meist als Kombinationstherapien eingesetzt und somit die Wirkmechanismen mehrerer Substanzklassen kombiniert. Somit kann es neben wiederkehrenden, infusionsbedingten Reaktionen zur Verstärkung und Akkumulation von therapiebedingten Nebenwirkungen kommen.

Fazit

Ide-Cel ist die erste zugelassene CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms, die sich spezifisch gegen das Oberflächenprotein BCMA richtet und sich damit als neuartige und patientenindividuelle Therapie erheblich von den bisher verfügbaren Therapieoptionen für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms abgrenzt. Als autologe CAR-T-Zelltherapie basiert sie auf der gezielten genetischen Veränderung patienteneigener T-Zellen und zählt damit zu den ATMP. Mittels des artifiziell exprimierten CAR-Rezeptors kann Ide-Cel das Immunsystem des Patienten in die Lage versetzen, zielgerichtet und aktiv Myelomzellen zu bekämpfen. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Wirkstoffen handelt es sich bei Ide-Cel um eine „lebende“ Therapie, was die Vermehrung der Ide-Cel CAR-T-Zellen im Körper des Patienten nach einer einmaligen Infusion im Körper ermöglicht. Diese zelluläre Expansion und Persistenz ist Grundlage für die effektive und langanhaltende antitumorale Wirkung von Ide-Cel und ermöglicht eine therapiefreie Zeit für Myelompatienten, die sonst mit Dauertherapien behandelt werden. Mit diesem einzigartigen Wirkmechanismus stellt Ide-Cel eine neue Therapieoption für Patienten mit hohem ungedeckten therapeutischen Bedarf, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38 Antikörper behandelt wurden und eine Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben, dar. So ist Ide-Cel eine neue, hochwirksame Therapieoption für stark vorbehandelte, mehrfach rezidierte und refraktäre Patienten mit Multiplem Myelom, für die ein hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

besteht. Ide-Cel bietet eine erhebliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann, und stellt in dieser schwierigen Therapiesituation eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	ja	18.08.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Ide-Cel entnommen (BMS 2021a).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Die Informationen zu den Wirkmechanismen der beschriebenen Arzneimittel und zur Erkrankung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen, sowie aus, durch eine ergänzende orientierende Literaturrecherche, identifizierten Publikationen und aus Behandlungsleitlinien.

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. AbZ-Pharma GmbH (AbZ-Pharma) 2021. *Fachinformation Dexa-CT Ampullen: Stand April 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
2. AMGEN GmbH (AMGEN) 2021. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand April 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
3. Aspen Pharma Trading Limited (Aspen Pharma) 2019. *Fachinformation Alkeran® 2 mg Filmdabletten: Stand April 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
4. Baxter Oncology GmbH (Baxter Oncology) 2015. *Fachinformation Endoxan®: Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
5. Benmehbarek M.-R., Karches C. H., Cadilha B. L. et al. 2019. *Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells*. International journal of molecular sciences 20 (6), S. 1283–3003.
6. Bridgeman J. S., Sewell A. K., Miles J. J. et al. 2012. *Structural and biophysical determinants of $\alpha\beta$ T-cell antigen recognition*. Immunology 135 (1), S. 9–18.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2020. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10⁶ Zellen Infusionsdispersion: Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln: Stand August 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021c. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln: Stand September 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021d. *Fachinformation Thalidomide BMS® 50 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
12. Carpenter R. O., Evbuomwan M. O., Pittaluga S. et al. 2013. *B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 19 (8), S. 2048–2060.

13. Chang Z. L. und Chen Y. Y. 2017. *CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond*. Trends in molecular medicine 23 (5), S. 430–450.
14. Cho S.-F., Anderson K. C. und Tai Y.-T. 2018. *Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy*. Frontiers in immunology 9 (1821), S. 1-15.
15. Cohen A. D. 2018. *CAR T Cells and Other Cellular Therapies for Multiple Myeloma: 2018 Update*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2018 (38), S. e6-e15.
16. Cornel A. M., Mimpfen I. L. und Nierkens S. 2020. *MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy*. Cancers 12 (7), S. 1760.
17. Cullen S. P. und Martin S. J. 2008. *Mechanisms of granule-dependent killing*. Cell death and differentiation 15 (2), S. 251–262.
18. D'Agostino M. und Raje N. 2020. *Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better?* Leukemia 34 (1), S. 21–34.
19. Dalla Palma B., Marchica V., Catarozzo M. T. et al. 2020. *Monoclonal and Bispecific Anti-BCMA Antibodies in Multiple Myeloma*. Journal of clinical medicine 9 (9), S. 1–11.
20. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) 2019. *Krebsinformationsdienst: Chemotherapie*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie/nebenwirkungen.php>, abgerufen am: 15.11.2021.
21. Dietzfelbinger H. und Straka C. 2017. *Kapitel: Geschichte des multiplen Myeloms*, S. 1–5, in: *Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.
22. Dimopoulos M. A., Orlowski R. Z., Facon T. et al. 2015. *Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma*. Haematologica 100 (1), S. 100–106.
23. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Nexpovio : EPAR - Product information: ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexpovio-epar-medicine-overview_en-1.pdf, abgerufen am: 12.11.2021.
24. Finney H. M., Akbar A. N. und Lawson A. D. G. 2004. *Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 172 (1), S. 104–113.
25. Friedman K. M., Garrett T. E., Evans J. W. et al. 2018. *Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells*. Human gene therapy 29 (5), S. 585–601.

26. Gandhi U. H., Cornell R. F., Lakshman A. et al. 2019. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. Leukemia 33 (9), S. 2266–2275.
27. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2021. *Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
28. Han E. Q., Li X., Wang C. et al. 2013. *Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges*. Journal of hematology & oncology 2013 (6), S. 47.
29. Jagannath S., Lin Y., Goldschmidt H. et al. 2021. *KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood cancer journal 11 (6), S. 116.
30. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2021a. *Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand August 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
31. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2021b. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juli 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
32. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2021c. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand Mai 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
33. Kowolik C. M., Topp M. S., Gonzalez S. et al. 2006. *CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells*. Cancer research 66 (22), S. 10995–11004.
34. Lam N., Trinklein N. D., Buelow B. et al. 2020. *Anti-BCMA chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains*. Nature communications 11 (1), S. 283.
35. Lonial S., Lee H. C., Badros A. et al. 2020a. *Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study*. The Lancet Oncology 21 (2), S. 207–221.
36. Lonial S., Lee H. C., Badros A. et al. 2020b. *Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs)*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (15_suppl), S. 8536.
37. medac 2021. *Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.

38. Merck Serono GmbH (Merck) 2021a. *Fachinformation Decortin® H Tabletten: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
39. Merck Serono GmbH (Merck) 2021b. *Fachinformation Decortin® Tabletten: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
40. Merck Serono GmbH (Merck) 2021c. *Fachinformation Fortecortin® 0,5 mg/2 mg/4 mg/8 mg Tabletten: Stand März 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
41. Nagata S. und Tanaka M. 2017. *Programmed cell death and the immune system*. Nature reviews. Immunology 17 (5), S. 333–340.
42. O'Connor B. P., Raman V. S., Erickson L. D. et al. 2004. *BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells*. The Journal of experimental medicine 199 (1), S. 91–98.
43. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. 2019. *Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 380 (18), S. 1726–1737.
44. Rasche L., Weinhold N., Morgan G. J. et al. 2017. *Immunologic approaches for the treatment of multiple myeloma*. Cancer treatment reviews 2017 (55), S. 190–199.
45. Sanchez E., Li M., Kitto A. et al. 2012. *Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival*. British journal of haematology 158 (6), S. 727–738.
46. Sanofi Genzyme 2021. *Fachinformation Sanofi-SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
47. Seckinger A., Delgado J. A., Moser S. et al. 2017. *Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment*. Cancer cell 31 (3), S. 396–410.
48. Secura Bio Limited (Secura Bio) 2021. *Fachinformation Farydak® Hartkapseln: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
49. Stoiber S., Cadilha B. L., Benmeharek M.-R. et al. 2019. *Limitations in the Design of Chimeric Antigen Receptors for Cancer Therapy*. Cells 8 (5), S. 472.
50. Tai Y.-T. und Anderson K. C. 2015. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma*. Immunotherapy 7 (11), S. 1187–1199.
51. Takeda Pharma A/S (Takeda) 2021. *Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln: Stand März 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
52. TEVA GmbH (TEVA) 2020. *Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung: Stand Februar 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.

53. Tillomed Pharma GmbH (Tillomed) 2018. *Fachinformation Carmubris® Tillomed 100 mg Pulver und Lösungsmittel: Stand April 2018*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 15.11.2021.
54. Xiong W., Chen Y., Kang X. et al. 2018. *Immunological Synapse Predicts Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor Cells*. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy 26 (4), S. 963–975.
55. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2016. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. British journal of haematology 175 (2), S. 252–264.
56. Yu S., Li A., Liu Q. et al. 2017. *Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors*. Journal of hematology & oncology 10 (1), S. 78.
57. Zhang C., Liu J., Zhong J. F. et al. 2017. *Engineering CAR-T cells*. Biomarker research 2017 (5), S. 22.
58. Zhang H., Snyder K. M., Suhoski M. M. et al. 2007. *4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8+ cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy*. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 179 (7), S. 4910–4918.