

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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 2-1: CAR-T der zweiten Generation mit einer schweren Einzelkettendomain generiert aus einer Lama-DNA (26).....	9
Abbildung 2-2: Ablauf CAR-T-Zelltherapie.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAFF-R	B-Cell Activation Factor Receptor
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungs-Antigen)
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
Fas	First Apoptosis Signal
FasL	First Apoptosis Signal-Liganden
Ig	Immunoglobulin
inkl.	inklusive
kDa	Kilodalton
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PZN	Pharmazentralnummer
sCR	stringent Complete Response (stringentes komplettes Ansprechen)
TACI	Transmembrane Activator and Calcium-Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor
TCR	T-Zell-Rezeptor
TNFRSF17	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 17
VHH	Antigen-Bindungsdomänen

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 0 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.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

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:	Ciltacabtagene Autoleucel
Handelsname:	CARVYKTI®
ATC-Code:	L01XL05

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
17594593	EU/1/22/1648/001	$3,2 \times 10^6$ bis $1,0 \times 10^8$ Zellen CAR-positive, lebensfähige T-Zellen	1 Beutel (30 ml bis 70 ml) Infusionsdispersion

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.

Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die zu den häufigsten Tumoren von Knochen und Knochenmark gehört. Sie nimmt ihren Ursprung in den Plasmazellen, die üblicherweise im Knochenmark angesiedelt sind und mit der Produktion von Antikörpern eine wichtige Funktion der Immunabwehr erfüllen.

Myelomzellen sind entartete Plasmazellen, die durch genetische Veränderungen die Fähigkeit erlangen, sich ungehindert zu vermehren, da der natürliche programmierte Zelltod (Apoptose) nicht mehr vollzogen wird. Sie breiten sich unkontrolliert im Knochenmark aus und verdrängen andere blutbildende Stammzellen. Für Myelompatienten äußert sich dies in Symptomen wie einer Anämie (Erythrozytenmangel) verbunden mit Schwäche, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall, Blutungsneigung (Thrombozytenmangel / Thrombozytopenie) sowie einer erhöhten Infektionsanfälligkeit mit wiederkehrenden zum Teil schweren bakteriellen und viralen Infektionen durch den Leukozyten- (Leukopenie) und Lymphozytenmangel (Lymphopenie) (1). Darüber hinaus produzieren Myelomzellen unkontrolliert den Antikörper der Ursprungszelle sowie Bruchstücke desselben, ohne dass diese eine Funktion für die Immunabwehr haben. Die Ablagerung dieser monoklonalen Proteine (M-Proteine) erfolgt in Organen und kann dort die Durchblutung und die Organfunktion stören. Dem Patienten drohen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Sehstörungen. Das M-Protein kann zusätzlich das periphere Nervensystem schädigen.

Zudem aktivieren Myelomzellen knochenabbauende Zellen (Osteoklasten), wohingegen die knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) gehemmt und von der Knochenreparatur abgehalten werden. Dies kann zu fokalem erhöhtem Knochenabbau (Osteolysen) führen, welche für den Patienten in Form von Knochenschmerzen spürbar werden und unbehandelt zu pathologischen Spontanfrakturen führen können. Durch den Abbau des Knochens wird das in der Knochensubstanz enthaltene Kalzium frei und kann wiederum einen deutlichen Anstieg des Kalziums im Blut zur Folge haben (Hyperkalzämie). Mögliche Symptome einer Hyperkalzämie sind Verwirrheitszustände und Psychosen bis hin zu Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Antriebslosigkeit und Muskelschwäche.

Alle diese Symptome führen bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität.

Tumorabwehr durch das Immunsystem

Es konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem bei aktiver Myelomerkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (2-4). Myelompatienten zeigen eine Immun-Parese, d. h. eine Reduktion der normalen Immunglobuline (Ig) (5), die wichtig für die Kennzeichnung der Tumorzellen als körperfremde Zellen sind. Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxische Cluster of Differentiation (CD)8⁺ T-Zellen, die maßgeblich an der Erkennung und Zerstörung von entarteten Zellen beteiligt sind, können, obwohl sie sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut vermehrt nachgewiesen werden, die Krankheitsprogression nicht verhindern, sodass von einer immunsuppressiven Mikroumgebung ausgegangen werden kann (6, 7).

Die sich ausbreitenden Myelomzellen verdrängen die gesunde Blutbildung, was in einem Mangel an immunkompetenten Zellen mündet. Dies schränkt die Aktivität des Immunsystems bei Ausübung seiner Funktion noch weiter ein, sodass eine medikamentöse Unterstützung erforderlich sein kann.

Da eine effektive Immunantwort mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Kontrolle der Erkrankung einhergeht (8), kann mit neuen immuntherapeutischen Behandlungsansätzen, die die Eigenschaften des patienteneigenen Immunsystems nutzen und dieses dazu stimulieren, den Krebs zu bekämpfen, die Chance auf ein langes Gesamtüberleben erhöht werden (9, 10).

In der Behandlung des refraktären, rezidierten Multiplen Myeloms kommen derzeit zumeist Therapeutika wie Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorischen Pharmazeutika oder monoklonale Antikörper zum Einsatz, welche in Form einer Dauertherapie verabreicht werden. Der schematische Krankheitsverlauf beim Multiplen Myelom zeigt den typischen Wechsel aus Remission und Rezidiv (11) und geht einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Im Verlauf der Erkrankung werden die Phasen der Remission und die Zeit bis zum nächsten Rezidiv immer kürzer (12). Ein tiefes Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen (CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (sCR) kann in den späten Therapielinien kaum noch erreicht werden. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen zu erklären: Subklone der Myelomzellen (klonale Evolution) widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen und setzen den Erkrankungsverlauf fort. Insbesondere Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden, weshalb neue Wirkmechanismen und Antimyelom-Zielstrukturen in den späteren Therapielinien benötigt werden (13).

BCMA als Zielstruktur für die Therapie des Multiplen Myeloms

Das B-Zell-Reifungs-Antigen (BCMA), auch bekannt als Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 17 (TNFRSF17), ist ein 20 kDa, Typ III Membran Protein der

Tumornekrosefaktor Rezeptor Superfamilie (14, 15). Zusammen mit dem B-Cell Activation Factor Receptor (BAFF-R) und dem Transmembrane Activator and Calcium-Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor (TACI) spielt BCMA eine entscheidende Rolle in der Proliferation und dem Überleben von B-Zellen sowie in der Plasmazell-Differenzierung (16, 17). Durch die Bindung des proliferationsinduzierenden Liganden APRIL und des B-Zell-aktivierenden Faktors BAFF durch BCMA wird die B-Zellproliferation induziert (16, 18-20). BCMA wird ausschließlich auf reifen B-lymphozytären Zellen exprimiert und nicht auf Gedächtnis B-Zellen, naiven B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen oder normalen Gewebszellen (17). Innerhalb der B-Zellreihe beschränkt sich die Expression von BCMA auf Zellen in späteren Stadien der Differenzierung, unter anderem Plasmazellen. *In vitro* sowie *in vivo* konnte nachgewiesen werden, dass Myelomzellen eine im Vergleich zu normalen Plasmazellen erhöhte BCMA-Expression aufweisen (17, 21).

Aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung und des typischen Wechsels aus Remission und Rezidiv (11) bedingt zunehmende Refraktärität die Notwendigkeit des Einsatzes fortwährend neuer Wirkmechanismen und Antimyelom-Zielstrukturen in nachfolgenden Therapielinien (11, 17, 21). BCMA stellt eine Zielstruktur dar, die es ermöglicht, mehrfach refraktäre Myelomzellen effektiv zu erkennen und zu eliminieren. Weiterhin ist BCMA im Gegensatz zu anderen wichtigen Plasmazell-Markern, wie beispielsweise CD138, der auch auf normalen Fibroblasten und Epithelzellen exprimiert wird (17, 21), myelomzellspezifisch.

CAR-T als Therapieansatz in der Behandlung des Multiplen Myeloms

Chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zellen werden unter anderem als Therapieansatz genutzt, um hämatologische Neoplasien zu behandeln (22). Sie ist eine Art der Gentherapie und basiert auf der Verwendung patienten-autologer T-Zellen. Im Verlauf der CAR-T-Zelltherapie wird die genetische Information eines CAR *ex vivo* mittels lentiviraler Gentransduktion stabil in das Genom patienten-autologer T-Zellen eingebaut. Dies ermöglicht die stabile Expression des CAR auf der Zelloberfläche der patienten-autologer T-Zellen. CAR sind strukturell von der antigenbindenden Domäne monoklonaler Antikörper abgeleitet, wodurch sie selektiv spezifische Oberflächenmoleküle auf Zellen erkennen und binden können. Neben den antigenbindenden Domänen besteht ein CAR aus einer transmembran- und intrazellulären Domäne. Die intrazelluläre Domäne enthält kostimulatorische Signaldomänen wie beispielsweise CD3-zeta und 4-1BB. Diese lösen nach Bindung eines CARs an ein spezifisches Oberflächenmolekül einen Signalweg aus, der zur Eliminierung der malignen Zielzelle führt, beispielsweise einer Myelomzelle.

Normalerweise erkennt eine T-Zelle ihr Zielantigen mittels ihres T-Zell-Rezeptors (T-Cell-Receptor, TCR) nur, wenn das Antigen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex MHC) von Zielzellen oder von antigen-präsentierenden Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, präsentiert wird (23). Viele Tumore regeln die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie herunter, sodass T-Zellen diese Zellen nicht mehr als Ziele erkennen können, selbst wenn sie einen für diese Zellen spezifischen TCR exprimieren (24). CAR-T-Zellen umgehen dieses Problem, da auch freie MHC-unabhängige Antigene auf Zielzellen direkt erkannt werden können (25). Daher sind sie in ihrer

Spezifität auch nicht auf bestimmte MHC-Typen beschränkt. Zudem ist die Verfügbarkeit spezifischer TCRs gegen ein bestimmtes Antigen stark limitiert. An dieser Stelle bietet sich ein therapeutischer Ansatzpunkt für die gentechnologisch hergestellten CAR, bei deren Generierung seit Jahrzehnten etablierte Methoden zur Herstellung von Antikörpern Anwendung finden.

Wirkmechanismus Ciltacabtagene Autoleucel

Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) ist ein CAR der zweiten Generation. Im Gegensatz zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-zeta auch eine 4-1BB Signaldomäne (26). Die vollständige Aktivierung der CAR-T-Zelle wird mithilfe der kostimulatorischen Signaldomäne 4-1BB vermittelt. Ciltacel besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen. Abbildung 2-1 veranschaulicht die Struktur.

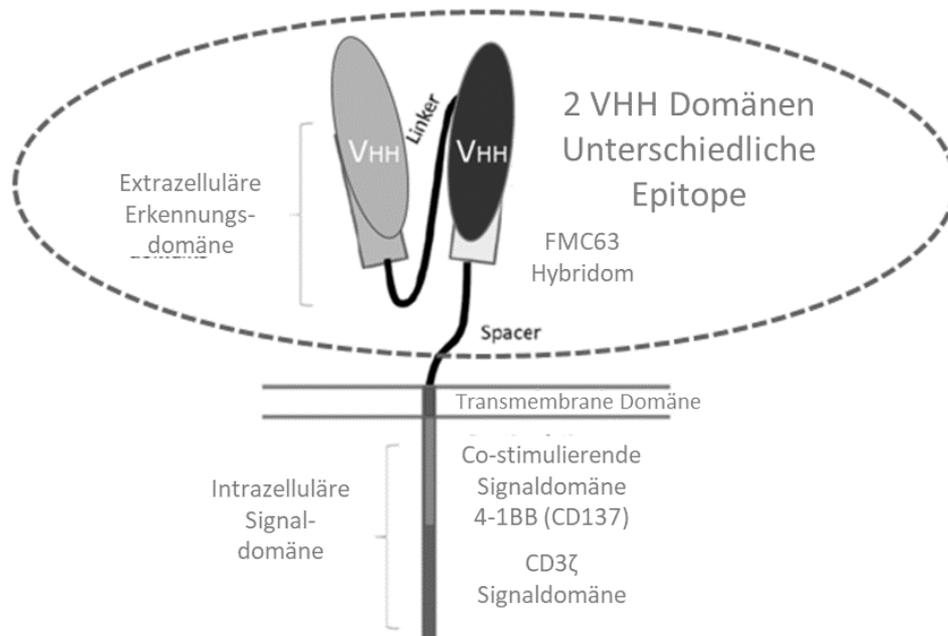


Abbildung 2-1: CAR-T der zweiten Generation mit einer schweren Einzelkettendomain generiert aus einer Lama-DNA (26)

Abkürzung: DNA: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)

Die VHH-Domänen basieren auf den Antigen-bindenden Domänen von Lama-Antikörpern (Nanobodies). Im Gegensatz zu funktionalen Antigen-Bindungsdomänen humaner Antikörper bestehen die funktionalen Antigen-Bindungsdomänen von Lama-Antikörpern nur aus einer Schwerekette und nicht aus einer Leicht- und Schwerekette. Aufgrund der Homologie zwischen den VHH-Fragmenten des Lamas und den VH-Fragmenten des Menschen ist die Wahrscheinlichkeit von Immunreaktionen gegen Einzeldomänenantikörper bei Verwendung

im menschlichen Körper unwahrscheinlich. Nanobodies zeichnen sich durch eine geringe Größe und Molekülmasse von 15 kDa aus und tendieren nicht zur Bildung von Aggregaten (27). Diese Eigenschaften ermöglichen es, in Ciltacel rekombinante Antigen-Bindungsdomänen mittels eines Linkers zu nutzen, wodurch zwei unterschiedliche BCMA-Epitope gebunden und mögliche sterische Hinderungen nivelliert werden können (28).

Nach der Infusion von Ciltacel können die CAR-T-Zellen spezifisch an BCMA exprimierende Zellen binden. Durch diese Bindung wird über die kostimulatorische Domänen CD3-zeta und 4-1BB eine Signalkaskade innerhalb der CAR-T-Zelle ausgelöst, welche die Transkription bestimmter Gene und die Expression bestimmter Genprodukte initiiert. Dies hat zur Folge, dass CAR-T-Zellen in der Lage sind, BCMA-exprimierende Myelomzellen mittels der Effektorfunktion cytotoxischer T-Zellen zu eliminieren. Die eliminierende Wirkung wird über drei Achsen ausgeführt. Zum einen setzen CAR-T-Zellen Perforin und Granzym enthaltende intrazelluläre Granula frei, die an die Zellmembran der Zielzelle binden. Perforin wird freigesetzt und initiiert die Bildung von Poren in die Zellmembran der Zielzelle. Durch diese Poren kann das pro-apoptotische Granzym in die Zielzelle eindringen und die Apoptose der Zielzelle auslösen (29, 30). Zudem können CAR-T-Zellen über die Bindung ihres First Apoptosis Signal (Fas)-Liganden (FasL, CD95L) mit dem auf Zielzellen exprimierten Fas-Rezeptor (CD95), der auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, Apoptose via aktivierter Caspasen induzieren (31). Weiterhin wird durch die Bindung der CAR-T-Zelle an die Zielzelle die Produktion und Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen ausgelöst, welche ebenfalls zur Eliminierung der Zielzelle durch sekundäre Mechanismen und die Rekrutierung weiterer Immun- bzw. Fresszellen führt.

Ablauf der Therapie mit Ciltacabtagene Autoleucel

Der Prozess der CAR T-Zelltherapie ist in Abbildung 2-2 dargestellt und umfasst mehrere Schritte. Vor der Infusion mit Ciltacel werden dem Patienten zunächst mittels Apherese mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) entnommen. Diese PBMC enthalten unter anderem autologe T-Zellen, welche nach der Apherese in einem Labor isoliert und gentechnisch so modifiziert werden, dass sie den entsprechenden CAR stabil auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. In einem finalen Schritt werden die so erhaltenen CAR T-Zellen expandiert. Insgesamt dauert die Herstellung mit anschließender Freigabe von Ciltacel ungefähr vier Wochen. Der Herstellungsprozess hat neben anderen Faktoren des Therapieablaufes eine Wartezeit für den Patienten zur Folge (32). Nach Ermessen des Arztes kann dem Patienten während des Wartezeitraums eine Überbrückungstherapie zur Verringerung der Tumorlast und Stabilisierung der Erkrankung verabreicht werden. Fünf bis sieben Tage vor der Infusion mit Ciltacel wird eine Lymphozytendepletion auf Basis einer Chemotherapie bestehend aus 300 mg/m² Cyclophosphamid und 30 mg/m² Fludarabin intravenös durchgeführt, um den Patienten hinsichtlich der Empfänglichkeit für die zu infundierenden CAR-T-Zellen zu konditionieren. Die Infusion mit Ciltacel erfolgt intravenös und wird ausschließlich in qualifizierten und zertifizierten Zentren durchgeführt. Nach der Infusion mit Ciltacel sollen Patienten 14 Tage lang in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere zwei Wochen auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer

Neurotoxizitäten überwacht werden. Darüber hinaus sind die Patienten anzuweisen, sich nach der Infusion mit Ciltacel mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten. Aufgrund des besonderen Therapieansatzes ist die Verabreichung von Ciltacel mit spezifischen Abläufen verbunden, welche bei der Eignung von Patienten zu berücksichtigen sind. Zur Beurteilung der patientenindividuellen Eignung sollen die Kriterien aus der Fachinformation herangezogen und das gesamte medizinische Personal miteinbezogen werden (33).

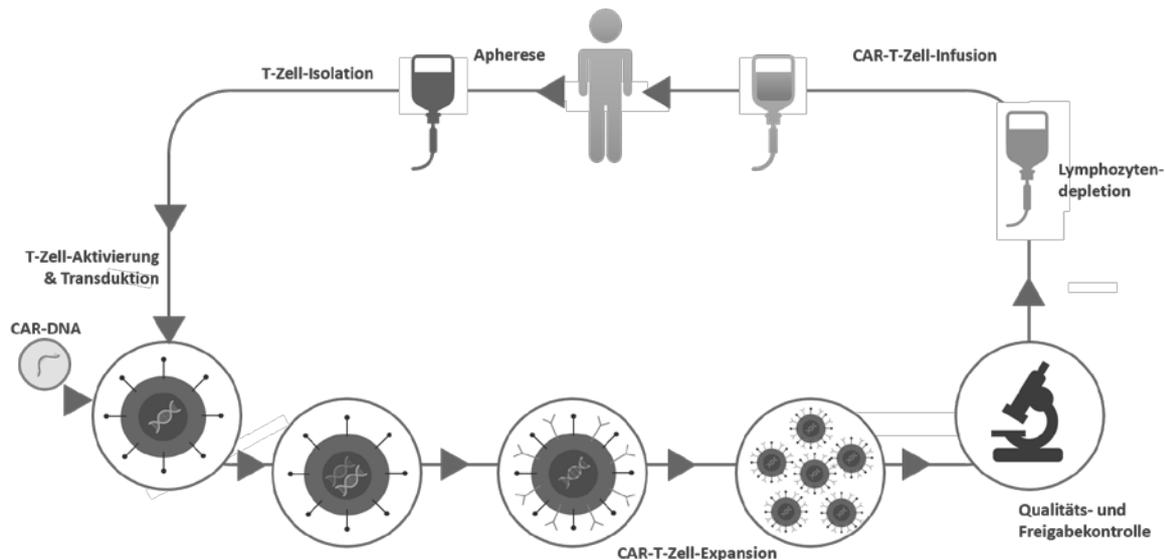


Abbildung 2-2: Ablauf CAR-T-Zelltherapie.

Zusammenfassung

Ciltacel bindet über zwei Antigen-Bindungsdomänen an BCMA, das als transmembranöses Oberflächenprotein spezifisch auf Myelomzellen exprimiert wird. Durch drei unterschiedliche und sich ergänzende Wirkweisen führt die Bindung von Ciltacel dazu, dass Myelomzellen erkannt und eliminiert werden. Die Bindung von Ciltacel an BCMA bewirkt:

1. Initiierung der Apoptose durch die Freisetzung von Perforin und Granzym
2. Initiierung der Apoptose durch die Bindung von FasL an CD95
3. Eliminierung der Myelomzelle durch die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen

Im Gegensatz zu anderen Antimyelomtherapeutika wie Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorischen Pharmazeutika oder monoklonalen Antikörpern ist Ciltacel in der Lage, im Patienten weiter zu proliferieren und persistieren, wodurch eine einzelne Gabe ausreicht und keine Dauertherapie notwendig ist, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen. BCMA als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

spezifische Zielstruktur der Myelomzelle und die selektive Bindung von Ciltacel bilden die Grundlage für dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit.

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
CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	ja	Decision Date: 25. Mai 2022	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation			

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

Die Angaben sind der Fachinformation entnommen (34) .

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	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.

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von CARVIKTY® (Stand: Dezember 2022) und öffentlich zugänglichen sowie internen Quellen.

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. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2003;78:21-33.
2. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2012;18:257-263.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2007;138:563-579.
4. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leukemia & Lymphoma. 2006;47:1570-1582.
5. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. *B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors*. British Journal of Haematology. 1998;100:176-183.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Nunez G, Galende J, et al. *Characterization of bone marrow T cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and plasma cell leukemia demonstrates increased infiltration by cytotoxic/Th1 T cells demonstrating a skewed TCR-Vbeta repertoire.* Cancer. 2006;106:1296-1305.
7. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma.* Hematological Oncology. 2003;21:33-42.
8. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. *Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance.* Blood Cancer Journal. 2013;3:e148.
9. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer.* European Journal of Pharmacology. 2009;625:41-54.
10. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research.* The New England Journal of Medicine. 2012;366:2207-2214.
11. Hajek R. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure. Chapter 1.* InTech; 2013. p. 1-12. <https://doi.org/10.5772/55366>.
12. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice.* Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.
13. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy.* Leukemia. 2019;33(9):2266-2275.
14. Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. *The characterization of murine BCMA gene defines it as a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily.* Int Immunol. 1998;10(11):1693-1702.
15. Sanchez E, Li M, Kitto A, Li J, Wang CS, Kirk DT, et al. *Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival.* Br J Haematol. 2012;158(6):727-738.
16. Tai YT, Anderson KC. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma.* Immunotherapy. 2015;7(11):1187-1199.
17. Cho S-F, Anderson KC, Tai Y-T. *Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy.* Frontiers in Immunology. 2018;9.
18. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, Ambrose C, Bixler SA, Thien M, et al. *BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells.* J Clin Invest. 2003;112(2):286-297.
19. Darce JR, Arendt BK, Chang SK, Jelinek DF. *Divergent effects of BAFF on human memory B cell differentiation into Ig-secreting cells.* J Immunol. 2007;178(9):5612-5622.
20. Patel DR, Wallweber HJ, Yin J, Shriver SK, Marsters SA, Gordon NC, et al. *Engineering an APRIL-specific B cell maturation antigen.* J Biol Chem. 2004;279(16):16727-16735.
21. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. *CD138 (syndecan-1) expression in health and disease.* Histol Histopathol. 2014;29(2):177-189.
22. Holstein SA, Lunning MA. *CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: A Voyage in Progress.* Clin Pharmacol Ther. 2020;107(1):112-122.

23. La Gruta NL, Gras S, Daley SR, Thomas PG, Rossjohn J. *Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors*. Nat Rev Immunol. 2018;18(7):467-478.
24. Reeves E, James E. *Antigen processing and immune regulation in the response to tumours*. Immunology. 2017;150(1):16-24.
25. Ramos CA, Dotti G. *Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy*. Expert Opin Biol Ther. 2011;11(7):855-873.
26. Chakravarty R, Goel S, Cai W. *Nanobody: the "magic bullet" for molecular imaging? Theranostics*. 2014;4(4):386-398.
27. Gettemans J, De Dobbelaer B. *Transforming nanobodies into high-precision tools for protein function analysis*. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(2):C195-c215.
28. Xu J, Chen LJ, Yang SS, Sun Y, Wu W, Liu YF, et al. *Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(19):9543-9551.
29. Cullen SP, Martin SJ. *Mechanisms of granule-dependent killing*. Cell Death Differ. 2008;15(2):251-262.
30. de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. *Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules*. Nat Rev Immunol. 2010;10(8):568-579.
31. Nagata S. *Apoptosis by death factor*. Cell. 1997;88(3):355-365.
32. Janssen-Cilag International NV. *SmPC - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: 17.01.2023. ANHANG I-IV. 2023 [27.01.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf*.
33. Janssen-Cilag GmbH. *Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – medizinisches Fachpersonal im CAR-T Behandlungszentrum. Version: 1.0. Stand der Information: Mai 2022. 2022*.
34. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion. Stand: Dezember 2022. 2022. www.fachinfo.de*.