

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Ubiquitäre CD19-Expression während der B-Zell-Entwicklung mit Ausnahme von hämatopoetischen Stammzellen und terminal differenzierten Plasmazellen	8
Abbildung 2-2: Aufbau des Liso-Cel-CAR und der CAR-T-Zelle.....	10
Abbildung 2-3: Herstellungsprozess der Liso-Cel CAR-T-Zellen	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
AWG	Anwendungsgebiet
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EF1p	Elongation Factor 1 Promoter
EG	Europäische Gemeinschaft
FAS	First Apoptosis Signal
FASL	First Apoptosis Signal Ligand
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
(hu)EGFRt	Trunkierter humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Truncated Human Epidermal Growth Factor Receptor)
IgG	Immunglobulin G
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LTR	Long Terminal Repeat
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MHC-I	Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse-I (Major Histocompatibility Complex Class-I)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-Chain Variable Fragment
T2A	2A-Peptid

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
VH	Heavy-Chain Variable Region
VL	Light-Chain Variable Region

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:	Lisocabtagen maraleucel
Handelsname:	Breyanzi®
ATC-Code:	L01XL08

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 17312815	EU/1/22/1631/001	Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und der CD8+- Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.	Breyanzi® enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+- Zellkomponenten. Zum Erreichen der Breyanzi®-Dosis kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein.
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; 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.

CAR-T-Zelltherapie mit Liso-Cel

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist eine gegen das Cluster of Differentiation (CD)19-Antigen gerichtete autologe chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das CD19-Antigen und versetzt damit das Immunsystem der Patient:innen in die Lage, Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen (Davila 2012; Sadelain 2013).

Es handelt sich bei Liso-Cel 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.

CD19 als Zielantigen

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 zu induzieren und dabei das Risiko von einer Off-Target-Toxizität zu minimieren (Sadelain 2013; Sterner 2021).

Liso-Cel richtet sich spezifisch gegen das Oberflächenantigen CD19. CD19 ist ein Glykoprotein mit einer Masse von 95 Kilodalton, das auf B-Lymphozyten des Stadiums Pro-B bis hin zum reifen B-Lymphozyten-Stadium zu finden ist (siehe Abbildung 2-1) (Stamenkovic

1988). Es ist Bestandteil eines Signalübertragungskomplexes und entscheidend an der Etablierung intrinsischer Signalschwellen beteiligt, indem es die B-Zell-Rezeptor-abhängige und -unabhängige Signalübertragung moduliert (Brentjens 2011; Fujimoto 1998; Poe 2012; Stamenkovic 1988). CD19 spielt somit eine zentrale Rolle bei der Vermittlung und Einleitung einer optimalen Immunantwort, indem es das Gleichgewicht zwischen humoraler, antigeninduzierter Reaktion und Toleranzinduktion reguliert und aufrechterhält (Wang 2012).

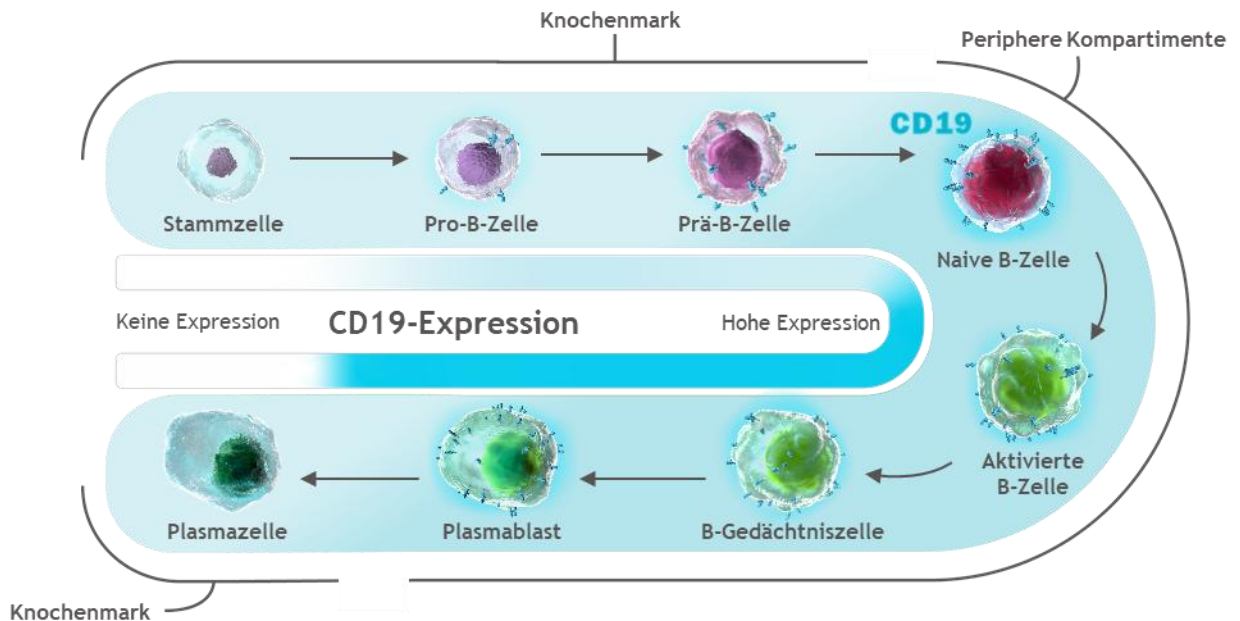


Abbildung 2-1: Ubiquitäre CD19-Expression während der B-Zell-Entwicklung mit Ausnahme von hämatopoetischen Stammzellen und terminal differenzierten Plasmazellen

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation.

Quelle: Eigene Darstellung

CD19 wird sowohl in normalen als auch neoplastischen B-Zellen über die gesamte B-Zellentwicklung hinweg exprimiert (siehe Abbildung 2-1), wobei sich die Intensität der Expression während der Reifung von Vorläuferzellen zu reifen B-Zellen verdreifacht, bevor es während der terminalen Plasmazelldifferenzierung zum Expressionsverlust kommt (Ramsborg C. G. 2017; Wang 2012). Das Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) ist ein seltener Subtyp des reifen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (B-Zell-NHL) (Burkart 2022). Da es sich bei den B-Zell-NHL um reifzellige B-Zell-Neoplasien handelt, weisen diese eine erhöhte CD19-Expression auf. Dadurch lässt sich die Aktivität von Liso-Cel gezielt gegen die CD19-positiven Lymphomzellen richten, während ausdifferenzierte B-Zellen und Vorläuferzellen weniger betroffen sind (Scheuermann 1995; Swerdlow 2016). Durch die hohe Spezifität von Liso-Cel für CD19 werden unerwünschte Nebenwirkungen an gesunden bzw. nicht-hämatopoetischen Zellen und Geweben minimiert (geringe Off-Target-Toxizität).

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

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

Die extrazelluläre Domäne wird aus dem murinen Single-Chain Variable Fragment (scFv), bestehend aus dem variablen Einzelkettenfragment eines murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörpers (FMC63), gebildet. Sie erkennt und bindet antigenspezifisch CD19-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 und führt zu einer erhöhten Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen (BMS 2025). Durch Vorhandensein der kostimulatorischen Domäne 4-1BB zählt der Liso-Cel-CAR zu den Rezeptoren der zweiten Generation. Diese zeichnen sich durch eine verstärkte T-Zellantwort sowie eine erhöhte Proliferation und Persistenz der Zellen gegenüber CAR der ersten Generation aus (BMS 2025; Han 2013; Kowolik 2006; Lam 2020; Weinkove 2019).

Die intra- und extrazellulären Teile des CAR werden durch eine Immunglobulin G4-Spacer- bzw. Hinge-Region und CD28-Transmembran-Domäne miteinander verbunden, welche die sterische Beweglichkeit der CD19-Bindedomäne und die Verankerung des Liso-Cel-CAR auf der T-Zelloberfläche gewährleisten (Jayaraman 2020; Makita 2019).

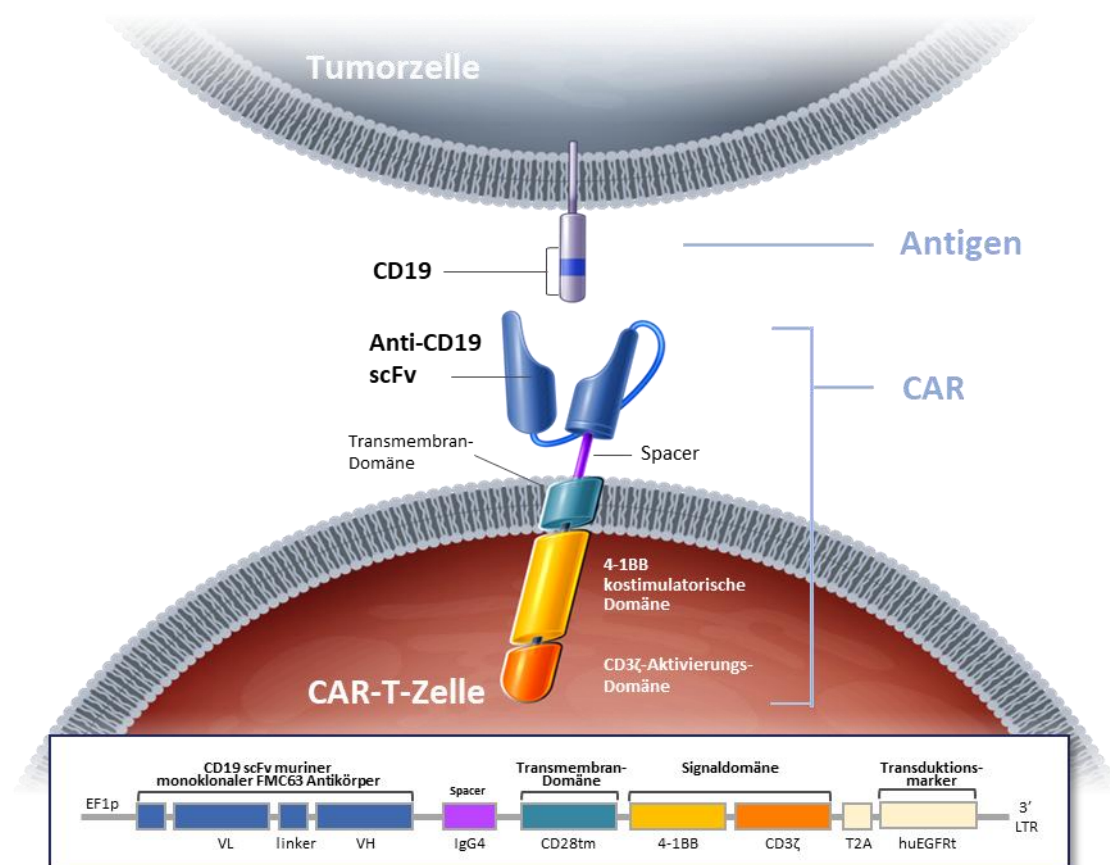


Abbildung 2-2: Aufbau des Liso-Cel-CAR und der CAR-T-Zelle

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; EF1p: Elongation Factor 1 Promoter; (hu)EGFRt: Trunkierter humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Truncated Human Epidermal Growth Factor Receptor); IgG4: Immunglobulin G4; LTR: Long Terminal Repeat; scFv: Single-Chain Variable Fragment; T2A: 2A-Peptid; VH: Heavy-Chain Variable Region, VL: Light-Chain Variable Region.

Quelle: Eigene Darstellung

Im Unterschied zu anderen CAR-T-Zellprodukten verfügt Liso-Cel über einen zusätzlichen Transduktionsmarker und exprimiert einen trunkierten und damit nicht funktionsfähigen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Paszkievicz 2016). Dieser dient zum Nachweis von transduzierten Zellen. Liso-Cel ist damit das einzige CAR-T-Zellprodukt mit einem Transduktionsmarker, der eine Überwachung der Konzentration von Liso-Cel bei einzelnen Patient:innen über die Zeit hinweg zulässt (Wang 2011).

Wirkmechanismus von Liso-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 Liso-Cel über die extrazelluläre, antigenerkennende scFv-Domäne an CD19-exprimierende Zellen und bildet eine CAR-T-spezifische, immunologische Synapse (Xiong 2021). Die Synapsenbildung führt zur Aktivierung der Signaldomäne CD3 ζ sowie der kostimulatorischen Domäne 4-1BB und leitet über intrazelluläre Signaltransduktion die zytotoxischen T-Zell-Effektor-Funktionen von Liso-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 Bildung der immunologischen Synapse 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-apoptischen Granzyme – einer Klasse von Proteasen – in die Zielzelle. Im Zytoplasma induzieren diese anschließend die 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 Interleukin-2, Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ aus (Chang 2017; Finney 2004; Yu 2017), welche die Proliferation und Expansion der CAR-T-Zellen im Körper der Patient:innen hervorrufen. Liso-Cel-CAR-T-Zellen vermehren sich schnell und erreichen im Median elf Tage nach Infusion ihre maximale Expansion und können bis zu zwei Jahre im peripheren Blut nachgewiesen werden (BMS 2025). Durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine werden zusätzlich weitere Immun- und Fresszellen, die zur Lyse der Tumorzellen beitragen, rekrutiert und aktiviert (Benmebarek 2019; Yu 2017).

Der artifizielle Liso-Cel-CAR kann die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors bei der Erkennung und Bindung des Zielantigens umgehen. Normalerweise erkennt der T-Zell-Rezeptor nur Antigene, die über den Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse-I (Major Histocompatibility Complex Class-I, MHC-I) auf der Zelloberfläche von antigenpräsentierenden Zellen und Zielzellen präsentiert werden, was u. a. auch eine Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen ermöglicht (Bridgeman 2012). Im Gegensatz dazu kann der Liso-Cel-CAR unabhängig vom MHC-I direkt an das Zielantigen CD19 auf den Tumorzellen binden und seine Wirkung entfalten. Durch diesen Mechanismus überwindet Liso-Cel die natürliche Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen, was für die Bekämpfung der Lymphomzellen 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 Liso-Cel kann dieser Immunevasionsmechanismus bei der Therapie umgangen werden.

Herstellung von Liso-Cel-CAR-T-Zellen

Liso-Cel ist ein CAR-T-Zellprodukt, das aus einer CD8⁺- und einer CD4⁺-Zellkomponente besteht, die separat voneinander hergestellt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine kontrollierte Dosierung und ein definiertes Verhältnis der einzelnen Komponenten. Zur Herstellung der Liso-Cel-CAR-T-Zellen werden den Patient:innen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes per Leukapherese entnommen (siehe Abbildung 2-3). Diese Zellen werden anschließend separat aufgereinigt, um hochreine CD8⁺- und CD4⁺-T-Zellpopulationen zu erhalten.

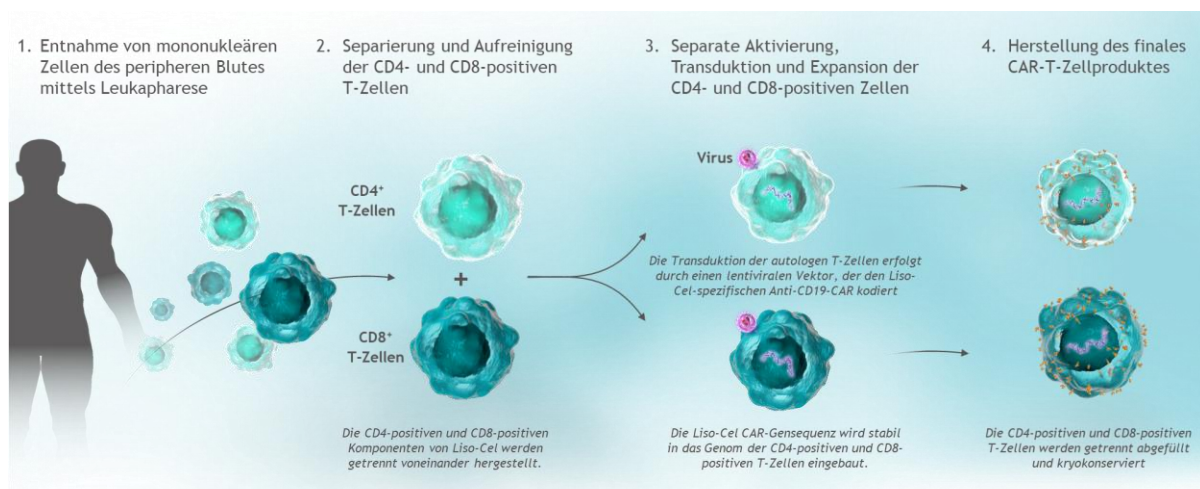


Abbildung 2-3: Herstellungsprozess der Liso-Cel CAR-T-Zellen

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor);

Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel.

Quelle: Eigene Darstellung

Nach der Aufreinigung der CD8⁺- und CD4⁺-T-Zellen aus dem Leukapheresat werden diese mit Anti-CD3- und Anti-CD28-Antikörpern aktiviert und separat unter den jeweiligen zelltypspezifischen Bedingungen in vitro kultiviert (Stock 2019).

Mittels lentiviraler Transduktion erfolgt der stabile Einbau der Anti-CD19-CAR-Gensequenz in das Genom der T-Zellen, sodass die CAR-Gensequenz bei Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben und der CAR auf deren Zelloberfläche exprimiert wird (Lana 2020). Anschließend werden Liso-Cel-CAR-T-Zellen in vitro expandiert, bevor sie den Patient:innen sequenziell reinfundiert werden. Dieser Herstellungsprozess resultiert in einem klonal vielfältigen, wenig differenzierten, reinen T-Zell-Produkt, welches sich vorwiegend aus T-Gedächtniszellen zusammensetzt und einen Anteil von CD19-positiven Zellen unterhalb der Nachweisgrenze aufweist (Abramson 2020; Teoh J. 2019).

Therapieablauf

Vor Beginn der Therapie mit Liso-Cel unterziehen sich die Patient:innen, wie oben beschrieben, zunächst einer Leukapherese zur Gewinnung der mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Falls erforderlich, können die Patient:innen für den Zeitraum der Herstellung von Liso-Cel eine Bridging-Therapie (beispielsweise mit einer Salvage-Chemotherapie) zur Krankheitskontrolle erhalten. Im Anschluss daran erhalten die Patient:innen eine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Diese besteht aus der intravenösen Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m²/Tag und Fludarabin 30 mg/m²/Tag über drei Tage (BMS 2025).

Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgt die einmalige Infusion von Liso-Cel mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8+- und der CD4+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 bis 120×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Dabei werden die CD8+- und CD4+-Zellkomponenten separat verabreicht (BMS 2025).

In der ersten Woche nach der Infusion mit Liso-Cel sollten die Patient:innen zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten an einem qualifizierten Behandlungszentrum überwacht werden (BMS 2025).

Fazit

Liso-Cel ist eine autologe und antigenspezifische CAR-T-Zelltherapie, die auf der gezielten genetischen Veränderung patienteneigener T-Zellen basiert und damit zu den ATMP zählt. Mittels des artifiziell exprimierten CAR kann Liso-Cel CD19-Antigene auf Tumorzellen erkennen, binden und dadurch die Tumorzellen zielgerichtet bekämpfen. Liso-Cel unterscheidet sich durch seinen Wirkmechanismus maßgeblich von den Chemoimmuntherapien und Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi), bisher verfügbaren Behandlungsoptionen für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL und grenzt sich gegenüber diesen somit deutlich ab. Als antigenspezifische Therapie vermittelt Liso-Cel eine geringe Off-Target-Toxizität im Körper. Zudem handelt es sich bei Liso-Cel – ebenso wie bei der anderen im Anwendungsgebiet (AWG) zugelassenen CAR-T-Zelltherapie – um eine „lebende“ Therapie, welche nach einer einmaligen Infusion im Körper expandiert und persistiert, wodurch eine effektive und anhaltende antitumorale Wirkung erzielt werden kann.

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	Nein	21.11.2025	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi[®]) entnommen (BMS 2025).

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
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	28.04.2023
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	12.03.2025

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 in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) entnommen (BMS 2025).

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 beschriebenen Arzneimitteln und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation von Breyanzi® sowie aus Publikationen.

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. Abramson J. S. Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfusion medicine reviews* 2020; 34(n.a.): 29–33.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.08.003>.

2. Benmebarek M.-R., Karches C. H., Cadilha B. L. et al. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(6): 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms20061283>.
3. Brentjens R. J., Rivière I., Park J. H. et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2011; 118(18): 4817–4828. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348540>.
4. Bridgeman J. S., Sewell A. K., Miles J. J. et al. Structural and biophysical determinants of $\alpha\beta$ T-cell antigen recognition. *Immunology* 2012; 135(n.a.): 9–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03515.x>.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Fachinformation Breyanzi®; Stand November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023659/breyanzi-r-1-1-70-106-zellen-ml-1-1-70-106-zellen-ml-infusionsdispersion?query=breyanzi>.
6. Burkart M. und Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *Journal of personalized medicine* 2022; 12(3): 376. <https://doi.org/10.3390/jpm12030376>.
7. Chang Z. L. und Chen Y. Y. CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond. *Trends in molecular medicine* 2017; 23(5): 430–450. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.002>.
8. Cornel A. M., Mimpfen I. L. und Nierkens S. MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers* 2020; 12(7): 1–31. <https://doi.org/10.3390/cancers12071760>.
9. Cullen S. P. und Martin S. J. Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell death and differentiation* 2008; 15(2): 251–262. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402244>.
10. Davila M. L., Brentjens R., Wang X. et al. How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Oncoimmunology* 2012; 1(9): 1577–1583. <https://doi.org/10.4161/onci.22524>.
11. Finney H. M., Akbar A. N. und Lawson A. D. G. 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) 2004; 172(1): 104–113. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.104>.
12. Fujimoto M., Poe J. C., Inaoki M. et al. CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals. *Seminars in immunology* 1998; 10(4): 267–277. <https://doi.org/10.1006/smim.1998.9999>.
13. Han E. Q., Li X., Wang C. et al. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges. *Journal of hematology & oncology* 2013; 6(1): 47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-47>.

14. Jayaraman J., Mellody M. P., Hou A. J. et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function. *EBioMedicine* 2020; 58(102931): -. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102931>.
15. Kowolik C. M., Topp M. S., Gonzalez S. et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer research* 2006; 66(22): 10995–11004. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0160>.
16. Lam N., Trinklein N. D., Buelow B. et al. Anti-BCMA chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains. *Nature communications* 2020; 11(n.a.): 283. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14119-9>.
17. Lana M. G. und Strauss B. E. Production of Lentivirus for the Establishment of CAR-T Cells. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2020; 2086(n.a.): 61–67. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0146-4_4.
18. Makita S., Imaizumi K., Kurosawa S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Drugs in context* 2019; 8(212567): -. <https://doi.org/10.7573/dic.212567>.
19. Nagata S. und Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nature reviews. Immunology* 2017; 17(5): 333–340. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.153>.
20. Paszkiewicz P. J., Fräßle S. P., Srivastava S. et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. *The Journal of clinical investigation* 2016; 126(11): 4262–4272. <https://doi.org/10.1172/JCI84813>.
21. Poe J. C., Minard-Colin V., Kountikov E. I. et al. A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2012; 189(5): 2318–2325. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201000>.
22. Ramsborg C. G., Gupthill P., Weber C. et al. JCAR017 Is a Defined Composition CAR T Cell Product with Product and Process Controls That Deliver Precise Doses of CD4 and CD8 CAR T Cell to Patients with NHL. *Blood* 2017; 130(Supplement 1): 4471.
23. Sadelain M., Brentjens R. und Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* 2013; 3(4): 388–398. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0548>.
24. Scheuermann R. H. und Racila E. CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 1995; 18(5-6): 385–397. <https://doi.org/10.3109/10428199509059636>.
25. Stamenkovic I. und Seed B. CD19, the earliest differentiation antigen of the B cell lineage, bears three extracellular immunoglobulin-like domains and an Epstein-Barr virus-related cytoplasmic tail. *The Journal of experimental medicine* 1988; 168(3): 1205–1210. <https://doi.org/10.1084/jem.168.3.1205>.

26. Sterner R. C. und Sterner R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal* 2021; 11(4): 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>.
27. Stock S., Schmitt M. und Sellner L. Optimizing Manufacturing Protocols of Chimeric Antigen Receptor T Cells for Improved Anticancer Immunotherapy. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(24): 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms20246223>.
28. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
29. Teoh J., Johnstone T. G., Christin B. et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Manufacturing Process Control and Robustness across CD19+ Hematological Malignancies. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 593. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127150>.
30. Wang K., Wei G. und Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental hematology & oncology* 2012; 1(n.a.): 36. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-36>.
31. Wang X., Chang W.-C., Wong C. W. et al. A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells. *Blood* 2011; 118(5): 1255–1263. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337360>.
32. Weinkove R., George P., Dasyam N. et al. Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clinical & translational immunology* 2019; 8(5): e1049. <https://doi.org/10.1002/cti2.1049>.
33. Xiong W., Chen Y., Kang X. et al. Immunological Synapse Predicts Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor Cells. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 2021; 29(3): 1349–1351. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.01.025>.
34. Yu S., Li A., Liu Q. et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *Journal of hematology & oncology* 2017; 10(n.a.): 78. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0444-9>.