

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: 27.03.2024

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.....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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 1: Selektive Expression des B-Zell-Reifungsantigens (BCMA) während der B-Zell-Reifung zur Plasma- und Myelomzelle	8
Abbildung 2: Aufbau des Ide-Cel CAR und der CAR-T-Zelle	10
Abbildung 3: Herstellungsprozess der Ide-Cel CAR-T-Zellen.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APRIL	Proliferation induzierender Ligand (A proliferation-inducing ligand)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
BAFF-R	B-Zell-aktivierender Faktor aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF)-Rezeptor (B-cell activation factor of the TNF family-receptor)
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
FAS	First Apoptosis Signal
FASL	First Apoptosis Signal-Ligand
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMiD®	Immunmodulator
IS	Immunologische Synapse
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
MHC-I	Major Histocompatibility Complex Class I
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cell)
PI	Proteasominhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
sBCMA	lösliches B-Zell-Reifungsantigen im Serum (soluble B-cell maturation antigen in the serum)
scFv	Single Chain Variable Fragment
TACI	Transmembrane activator calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor (Tumor Necrosis Factor Receptor)
VH	Heavy-chain variable Region
VL	Light-chain variable Region

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:	L01XL07

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 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen	Jeder Infusionsbeutel enthält die patient:innen-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.

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

Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patient:inneneigene 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 der Patient:innen 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).

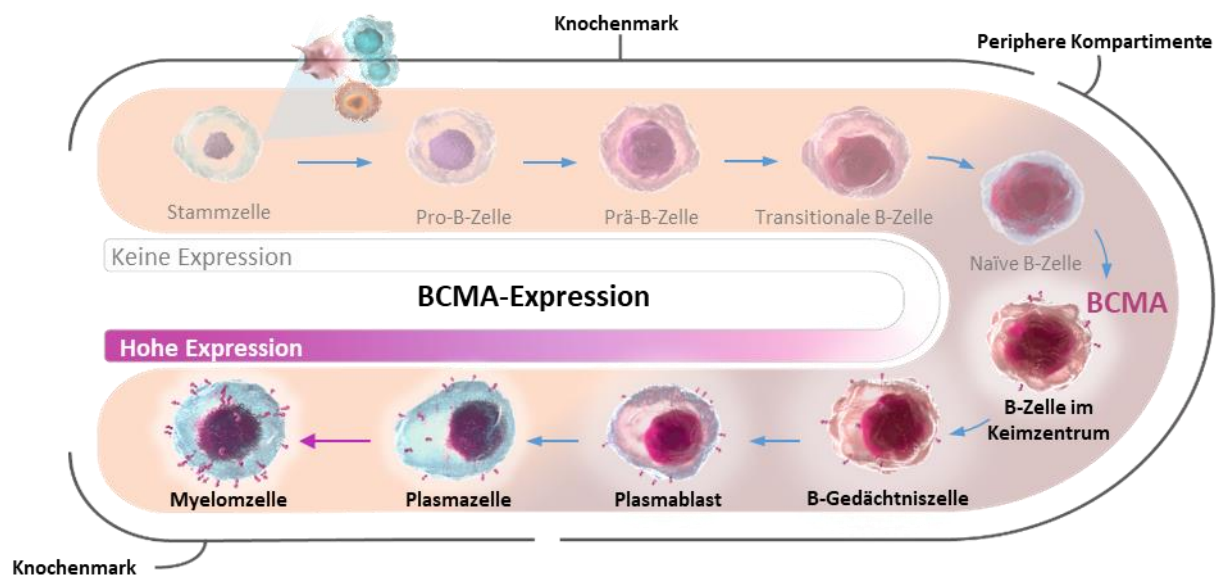


Abbildung 1: Selektive Expression des B-Zell-Reifungsantigens (BCMA) während der B-Zell-Reifung zur Plasma- und Myelomzelle

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

Quelle: eigene Darstellung

BCMA spielt neben zwei weiteren verwandten TNF-Rezeptoren (B-cell activation factor of the TNF family-receptor, BAFF-R und transmembrane activator calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, 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 Liganden BAFF 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. Myelompatient:innen 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 artifizierender 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 Cluster of Differentiation (CD)3 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).

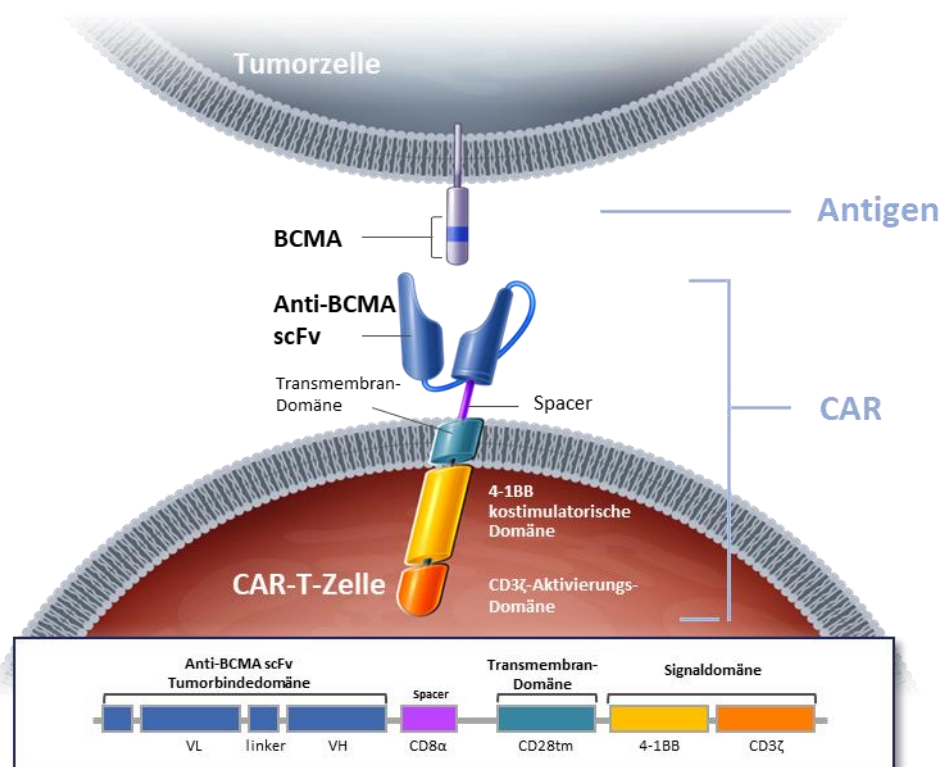


Abbildung 2: Aufbau des Ide-Cel CAR und der CAR-T-Zelle

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 die BCMA exprimierenden Zellen unter Bildung einer CAR-T-spezifischen immunologischen Synapse (IS) (Xiong 2018). Die Synapsenbildung führt zur Aktivierung der Signaldomäne CD3 ζ sowie der kostimulatorischen Domäne 4-1BB und leitet über intrazelluläre Signaltransduktion die zytotoxischen T-Zell Effektorfunktion 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, eine Klasse von Proteasen, 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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(FASL, CD95L) mit dem FAS-Rezeptor (CD95), welcher auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, auf der Zielzelle Caspase-vermittelte Apoptose induzieren (Benmebarek 2019; Nagata 2017). Durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine werden zusätzlich Immun- und Fresszellen des Immunsystems, die zur Lyse der Tumorzellen beitragen, rekrutiert und aktiviert (Benmebarek 2019; Yu 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 Patient:innen 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 2024). 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 ebenfalls umgangen werden.

Herstellung von Ide-Cel CAR-T-Zellen

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

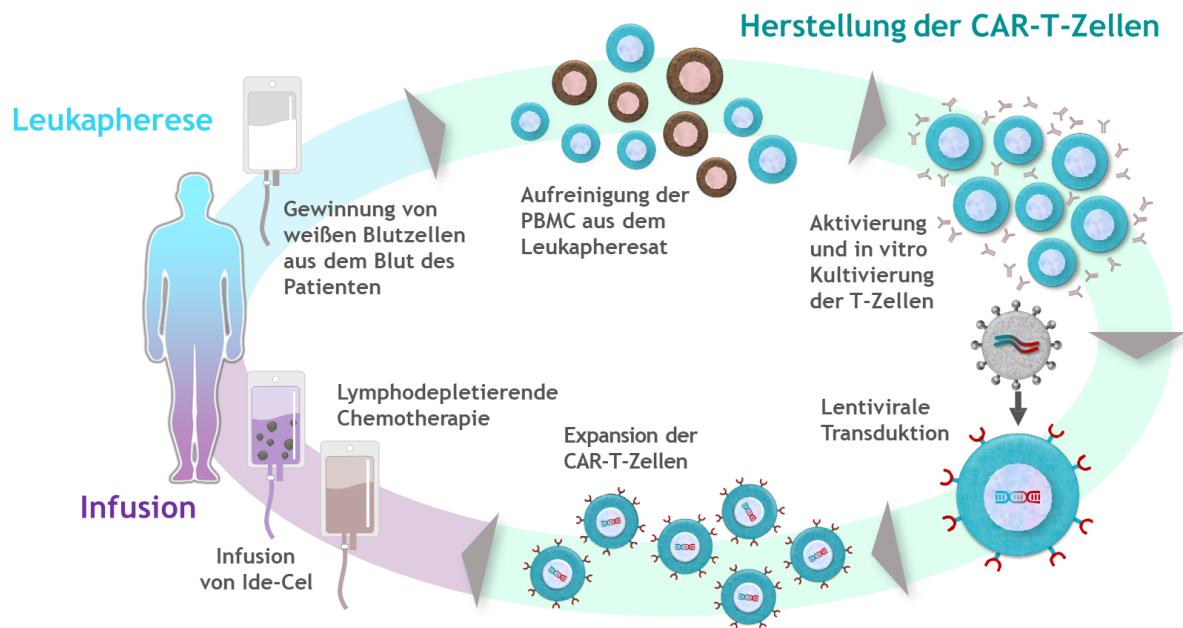


Abbildung 3: Herstellungsprozess der Ide-Cel CAR-T-Zellen

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 den Patient:innen reinfundiert werden.

Therapieablauf

Vor Beginn der Therapie mit Ide-Cel unterziehen sich die Patient:innen, wie oben beschrieben, zunächst einer Leukapherese zur Gewinnung der PBMC. Falls erforderlich, können die Patient:innen für den Zeitraum der Herstellung von Ide-Cel eine Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung erhalten. Im Anschluss daran erhalten Patient:innen eine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC). Diese besteht aus der intravenösen Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m^2 und Fludarabin 30 mg/m^2 und soll an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden (BMS 2024).

Zwei bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC erfolgt die einmalige Infusion von Ide-Cel mit der Zieldosis von 420×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb des Dosisbereichs von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (BMS 2024). Nach der Infusion von Ide-Cel sollten die Patient:innen für zehn Tage auf Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS), auf

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten am qualifizierten Behandlungszentrum und anschließend nach Ermessen des Arztes, überwacht werden (BMS 2024).

Fazit

Ide-Cel ist eine zugelassene CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms, die sich spezifisch gegen das Oberflächenprotein BCMA richtet. Als autologe CAR-T-Zelltherapie basiert sie auf der gezielten genetischen Veränderung patient:inneneigener T-Zellen und zählt damit zu den ATMP. Mittels des artifiziell exprimierten CAR-Rezeptors kann Ide-Cel das Immunsystem der Patient:innen in die Lage versetzen, zielgerichtet und aktiv Myelomzellen zu bekämpfen. Bei diesem neuen Wirkmechanismus handelt es sich um eine „lebende“ Therapie, was die Vermehrung der Ide-Cel CAR-T-Zellen im Körper des Patient:innen 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 Myelompatient:innen, die sonst mit Dauertherapien behandelt werden. Mit diesem innovativen Wirkmechanismus stellt Ide-Cel eine neue Therapieoption für zweifach-vorbehandelte Patient:innen mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf, die bereits mit einem Immunmodulator (IMiD®), Proteasominhibitor (PI) und Anti-CD38 Antikörper behandelt wurden und eine Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben, dar.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	ja	19.03.2024	B
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 in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Ide-Cel entnommen (BMS 2024).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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. ^a	18.08.2021
a: Dieses Anwendungsgebiet ist durch das neue Anwendungsgebiet, welches Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, mit abgedeckt und wird daher abgelöst. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation	

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 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. Benmebarek 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.
2. 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.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Produktinformation ABECMA® 260-500 x 106 Zellen Infusionsdispersion*.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Cullen S. P. und Martin S. J. 2008. *Mechanisms of granule-dependent killing*. Cell death and differentiation 15 (2), S. 251–262.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Lam, Norris, Trinklein N. D. et al. 2020. *Anti-BCMA chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains*. Nature communications 11 (1), S. 283.
16. Nagata S. und Tanaka M. 2017. *Programmed cell death and the immune system*. Nature reviews. Immunology 17 (5), S. 333–340.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Stoiber S., Cadilha B. L., Benmebarek M.-R. et al. 2019. *Limitations in the Design of Chimeric Antigen Receptors for Cancer Therapy*. Cells 8 (5), S. 472.
22. Tai Y.-T. und Anderson K. C. 2015. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma*. Immunotherapy 7 (11), S. 1187–1199.
23. 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.
24. 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.
25. Zhang C., Liu J., Zhong J. F. et al. 2017. *Engineering CAR-T cells*. Biomarker research 2017 (5), S. 22.
26. 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.