

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Teclistamab (Tecvayli®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
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**

	<b>Seite</b>
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 .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus des BCMAxCD3 bispezifischen Antikörpers Teclistamab, modifiziert nach Pillarsetti et al. (2020) (18)..... 11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKT	Protein Kinase B
APRIL	proliferationsinduzierende Liganden (A Proliferation-Inducing Ligand)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAFF	B-Zell-Aktivierungsfaktor (B-Cell Activating Factor)
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
d. h.	das heißt
EU	Europäische Union
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IgG4	Immunglobulin G4
IL-2	Interleukin-2
inkl.	inklusive
kDa	Kilodalton
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein Kinase)
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
MM	Multiplres Myelom
M-Proteine	Monoklonale Proteine
NF- $\kappa$ B	nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells)
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
sCR	stringent komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
STAT3	Signalwandler und Aktivator der Transkription 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T Cell Receptor)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ )
TNFRSF17	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 17

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Teclistamab
<b>Handelsname:</b>	Tecvayli®
<b>ATC-Code:</b>	L01FX24
Abkürzung: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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
18093723	EU/1/22/1675/001	10 mg/ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
18093752	EU/1/22/1675/002	90 mg/ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; 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.*

#### 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 Myelom-Patienten 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 (Osteolyse) 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 Myelom-Erkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (2-4). Myelom-Patienten 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<sup>+</sup> 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, immunmodulatorische 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 (Complete Response, CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (stringent Complete Response, 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, wodurch neue Wirkmechanismen und Anti-Myelom-Zielstrukturen in den späteren Therapielinien benötigt werden (13).

### **BCMA als molekulare Zielstruktur für die Therapie des Multiplen Myeloms**

Das B-Zell-Reifungsantigen (B cell maturation antigen, BCMA) ist ein Typ III Transmembranprotein mit einem molekularen Gewicht von etwa 20 Kilodalton (kDa) aus der

Superfamilie der Tumornekrosefaktor Rezeptoren (14, 15), welches fast ausschließlich auf Plasmazellen exprimiert wird. Andere Bezeichnungen lauten CD269 oder Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 17 (TNFRSF17). BCMA übernimmt eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion. So vermittelt die Bindung der löslichen oder membrangebundenen Liganden B-Cell Activating Factor (BAFF) und A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) unter anderem die Aktivierung von Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B), Protein Kinase B (AKT), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) oder MAPK-Signalwegen (MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase). Während diese Signalwege eine entscheidende Rolle für die Entwicklung, Differenzierung, Reifung und Proliferation von Plasmazellen spielen, tragen diese auch maßgeblich zur Proliferationsfähigkeit der Myelomzellen bei. So ist eine erhöhte Expression von BCMA ein häufiges Merkmal von Myelomzellen und spiegelt vermutlich auch die erhöhte Proliferationsfähigkeit wider. Auf anderen Zellen des blutbildenden Systems wird BCMA in geringer Menge oder gar nicht exprimiert. Ebenso sind die meisten Gewebe frei von der Expression von BCMA.

Der extrazelluläre Anteil des BCMA-Proteins kann durch die Einwirkung von  $\gamma$ -Sekretase von der Zellmembran abgetrennt werden und somit als löslicher Faktor im Blut oder Gewebe vorliegen. Eine erhöhte Konzentration von löslichem BCMA wird regelhaft bei Patienten mit aktivem Multiplen Myelom gemessen und ist mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert (15).

Aus den aufgeführten Gründen ist BCMA ein geeignetes Zielmolekül beim Multiplen Myelom. Das exklusive Expressionsmuster von BCMA auf Plasmazellen und insbesondere die regelhaft erhöhte Expression auf Myelomzellen sorgen für eine hohe Spezifität und verringern die Gefahr von off-tumor-Effekten. Außerdem ist die Expression von BCMA auf Myelomzellen über die verschiedenen Krankheitsstadien hinaus stabil und bietet somit auch bei Patienten mit mehreren Vortherapien eine hohe Erfolgsaussicht (16).

### **Teclistamab aktiviert T-Zellen und lenkt sie zu den Myelomzellen**

T-Zellen sind ein elementarer Bestandteil des zellulären Immunsystems und erfüllen vielfältige Funktionen. Primär erkennen T-Zellen durch ihre hochvariablen und spezifischen T-Zell-Rezeptoren Antigenfragmente, die über MHC-I- und MHC-II-Moleküle (MHC: Major Histocompatibility Complex) präsentiert werden. Werden unbekannte, körperfremde Peptidketten erkannt, werden T-Zellen aktiviert und eliminieren einerseits die Zellen, welche das fremde Peptidfragment präsentieren. Gleichzeitig schütten T-Zellen immunmodulatorische Zytokine und andere Botenstoffe aus, die eine systemische Immunreaktion treiben können. Zusätzlich spielen T-Helferzellen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von B-Zellen und damit der humoralen, antikörpervermittelten Immunität. Spezielle Untergruppen von T-Zellen wiederum spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Immunantwort und können auch suppressive Eigenschaften haben (17).

Teclistamab (JNJ-64007957) ist ein bispezifischer humanisierter IgG4-Antikörper (IgG4: Immunoglobulin G4) (18, 19). Mittels GenMab<sup>®</sup> Technologie entsteht Teclistamab aus zwei

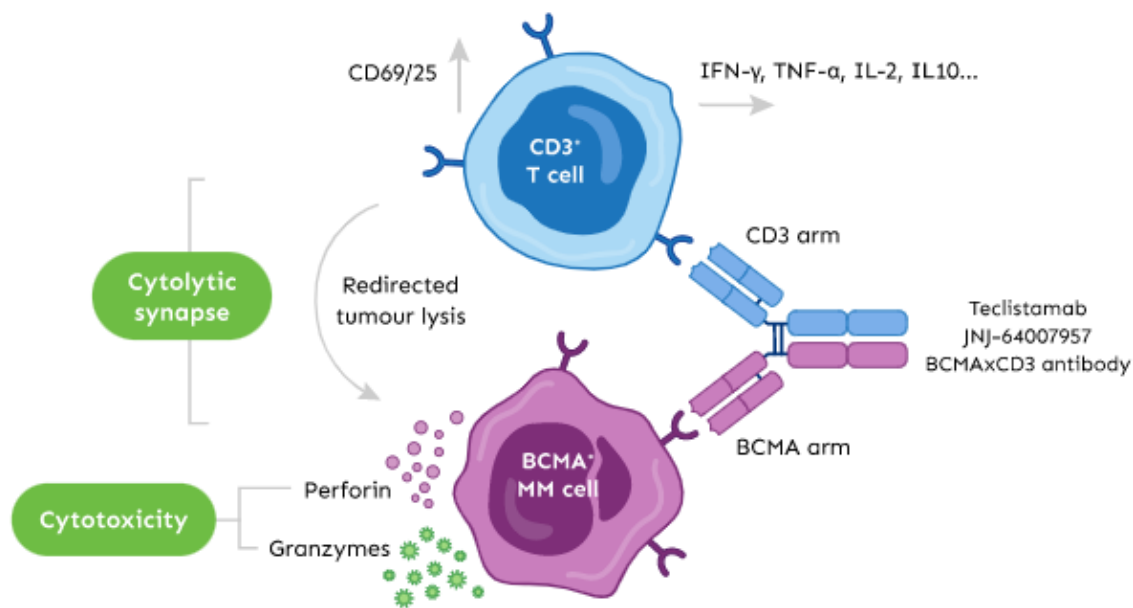
halben Antikörpern, die unter geeigneten Redox-Bedingungen fusionieren. Es entsteht ein Antikörper mit zwei unterschiedlichen Fab-Regionen, die zwei unterschiedliche Strukturen erkennen und binden können (20).

Als bispezifischer Antikörper bindet Teclistamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle. Neben der festen Bindung an die T-Zelle erfolgt so eine konformatorische Änderung in der Struktur des TCR, sodass Signaltransduktionsprozesse ausgelöst werden, die zur Aktivierung der T-Zelle führen. Die Aktivierung der T-Zelle ist in diesem Fall unabhängig von MHC-Restriktion und dem Vorhandensein von Antigen (21).

Der andere Arm des Antikörpers bindet an die extrazellulären Anteile von BCMA und somit an Plasmazellen und vor allem Myelomzellen (22).

Binden beide Arme des bispezifischen Antikörpers an ihre Zielstrukturen CD3 und BCMA, sorgen sie für eine enge Proximität von Myelomzelle und T-Zelle. Die Bindung an CD3 erzeugt zudem die Aktivierung der T-Zelle, sodass eine immunologische Synapse zwischen der T-Zelle und der Myelomzelle ausgebildet wird. In der Folge wird die Zellmembran der Myelomzelle durchlässig für von der T-Zelle freigesetzte zytotoxische Substanzen wie Granzym oder Perforin, welche in der Myelomzelle die Aktivierung des Apoptose-Programms auslösen, sodass die Myelomzelle schließlich abstirbt und von Makrophagen und anderen Phagozyten eliminiert wird. Die Phagozyten wiederum können die Tumorantigene prozessieren und MHC-abhängig präsentieren, sodass zusätzlich eine antigenspezifische Immunantwort gegen die Myelomzellen induziert werden kann (18, 19).

Durch die universelle Bindung von Teclistamab ist eine Antigen-spezifität der T-Zelle obsolet und es steht damit ein schier unerschöpflicher Pool an verfügbaren zytotoxischen T-Zellen zur Verfügung. Zusätzlich kann jede T-Zelle viele Myelomzellen nacheinander abtöten, sodass in der Gesamtheit effizient auch große Mengen von Myelomzellen eliminiert werden können. Details können der Publikation (18) und dem nachfolgenden Text entnommen werden.



Abkürzungen: BCMA: B Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungsantigen); CD: Cluster of Differentiation; IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ ; IL-2: Interleukin 2; MM: Multiples Myelom; TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$   
 Quelle: modifiziert nach Pillarisetti et al. (2020) (18)

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus des BCMAxCD3 bispezifischen Antikörpers Teclistamab

Der Antikörper Teclistamab bindet mit seinen beiden unterschiedlichen variablen Anteilen der Fab-Fragmente an CD3 (blauer Anteil) und an BCMA (lila Anteil). Auf diese Weise werden BCMA exprimierende Myelomzellen mit CD3-exprimierenden T-Zellen in engen Kontakt gebracht. Darüber hinaus wird die T-Zelle durch die Bindung von Teclistamab aktiviert. Dies spiegelt sich in der Hochregulation von T-Zell-Aktivierungsmarkern wie CD25 oder CD69 wider. Ebenso wird die Expression und Ausschüttung von Zytokinen wie unter anderem Interferonen, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-2 (IL-2) induziert, die zu einer Verstärkung der Immunreaktion beitragen. Innerhalb kürzester Zeit aber bildet die T-Zelle eine immunologische Synapse mit der Myelomzelle aus, schüttet zytotoxische Moleküle wie Granzym und Perforin aus und induziert so Apoptose in der Myelomzelle, die in der Folge abstirbt. Diesen Prozess kann eine einzige T-Zelle mehrfach hintereinander in kürzester Zeit durchlaufen und so viele Myelomzellen effizient eliminieren (18).

## 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-3: 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 <sup>a</sup>
TECVAYLI wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	nein	Decision Date: 23.08.2022 Notification Date: 24.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Tecvayli® (Stand: August 2023) (23).

### 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
Es liegt kein weiteres Anwendungsgebiet vor	Nicht zutreffend

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH. Die Informationen zum Anwendungsgebiet und zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

### 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 Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
2. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):257-263.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-579.
4. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Muller S, et al. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):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*. Br J Haematol. 1998;100(1):176-183.
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(6):1296-1305.
7. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma*. Hematol Oncol. 2003;21(1):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 J. 2013;3(9):e148.

9. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer*. Eur J Pharmacol. 2009;625(1-3):41-54.
10. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research*. N Engl J Med. 2012;366(23):2207-2214.
11. Hajek R. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure. Chapter 1*. In: Hajek R, editor. Multiple Myeloma. Rijeka: IntechOpen; 2013. p. 1-12.
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*. International Immunology. 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. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Moreno L, Neuber B, Grab A, et al. *Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment*. Cancer Cell. 2017;31(3):396-410.
17. Bonilla FA, Oettgen HC. *Adaptive immunity*. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
18. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. *Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma*. Blood Adv. 2020;4(18):4538-4549.
19. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, van Kessel B, Heymans MW, Holthof LC, et al. *Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMAxCD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab*. Clin Cancer Res. 2020;26(9):2203-2215.
20. Labrijn AF, Meesters JI, de Goeij BE, van den Bremer ET, Neijssen J, van Kampen MD, et al. *Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(13):5145-5150.
21. Ross SL, Sherman M, McElroy PL, Lofgren JA, Moody G, Baeuerle PA, et al. *Bispecific T cell engager (BiTE(R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing*. PLoS One. 2017;12(8):e0183390.
22. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. *B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches*. Leukemia. 2020;34(4):985-1005.
23. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung. Stand: August 2023*. 2023.