

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tabelecleucel (Ebvallo®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - Zulassungsstudien	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - vergleichende Studie	16
Tabelle 1-9: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit – alle Patienten	17
Tabelle 1-10: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	17
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte.....	20
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-17: Behandlungsalgorithmus	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event(s) of Special Interest (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care (Bestmögliche unterstützende Behandlung)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes (Zytotoxische T-Lymphozyten)
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Donor-Lymphozyten-Infusion)
EAP	Expanded Access Program
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBV ⁺ PTLD	Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft versus Host Disease (Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung)
HCT	Haematopoietic stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting (Inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
n. b.	Nicht bewertbar
n. e.	Nicht erreicht
n. v.	Nicht verfügbar
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage bzw. Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
RSST	Risk-Stratified Sequential Treatment (Risikostratifizierte sequentielle Behandlung)
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SMRW	Standard Mortality Ratio Weighting (Standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnis-Gewichtung)
SOT	Solid Organ Transplant (Organtransplantation)
SPU	Single Patient Use (Arzneimittel-Härtefallprogramm)
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Pharma GmbH
Anschrift:	Neuer Messplatz 5 D - 79108 Freiburg
Zuständige Kontaktperson:	Dr. Christof Hilf Head of Market Access Deutschland – Österreich – Schweiz (DACH) Tel.: +49 761 45261 0 E-Mail: christof.hilf@pierre-fabre.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Pharma GmbH
Anschrift:	Neuer Messplatz 5 D - 79108 Freiburg

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tabelecleucel
Handelsname:	Ebvallo®
ATC-Code:	L01XL09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	H0004577
Pharmazentralnummer (PZN)	18369645
ICD-10-GM-Code	<p><i>Post Transplant Lymphoproliferative Disorder:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühe Läsion: D47.7 • Polymorph: C88.70 • In kompletter Remission: C88.71 • Ohne Angabe einer kompletten Remission: C88.70 <p>Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung: D47.9</p>
Alpha-ID	<p>1 I133680 C88.70 Polymorphe posttransplantations-lymphoproliferative Krankheit in partieller Remission</p> <p>1 I131005 C88.70 Polymorphe posttransplantations-lymphoproliferative Krankheit ohne Angabe einer Remission</p> <p>1 I131023 C88.70 PTL D [Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder], polymorph</p> <p>1 I133681 C88.70 PTL D [Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder], polymorph, ohne Angabe einer kompletten Remission</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	1 I131830 C88.71 Polymorphe posttransplantations- lymphoproliferative Krankheit in kompletter Remission 1 I133682 C88.71 PTLD [Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder], polymorph, in kompletter Remission
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ¹ ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV ⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.	16.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Tabelecleucel (Ebvallo[®]) ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/09/716). Die Anerkennung erfolgte am 21.03.2016. Nach § 35a Absatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Eine ZVT ist nicht zu benennen.

PIERRE FABRE bat den Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) dennoch um die Bestimmung einer ZVT, und am 13.04.2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2022-B-023). Im Beratungsgespräch bestimmte der G-BA als potenzielle ZVT eine patientenindividuelle Therapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ebvallo[®] (Tabelecleucel) ist eine somatische Zelltherapie zur Behandlung von Patienten, die das Epstein-Barr-Virus tragen und nach einer Organtransplantation oder einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation ein seltenes Lymphom (Blutkrebs) ausbilden. Tabelecleucel wird aus T-Zellen gesunder EBV-positiver (EBV⁺) Spender gewonnen, die mit dem Patienten nicht verwandt sind. Jede Charge wird individuell für den einzelnen Patienten aus dem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion ausgewählt.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tabelecleucel erfolgte auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studien

- ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie; laufend),
- EBV-CTL-201 (Phase-II-Studie einschließlich *Expanded Access Programm* [EAP]; supportiv; abgeschlossen),
- 11-130 (Phase-II-Studie; supportiv; abgeschlossen),
- 95-024 (Phase-I/II-Studie; supportiv; abgeschlossen),
- ATA129-EAP-901 (*Expanded Access Programm*; laufend) und
- ATA129-SPU (*Single Patient Use*; Härtefallprogramm; laufend).

mit insgesamt 183 Patienten sowie einer vergleichenden Analyse, welcher ein internationaler Chart-Review (ATA129-RS002; N=84) aus den Jahren 2000 bis 2018 und Patienten der Studie ALLELE (N=30) zugrunde liegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität*Patienten nach Organtransplantation (Solid Organ Transplant, SOT)*

Unter Therapie mit Tabelecleucel wurden nach einem Jahr Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 56,2 und 80,8 % sowie nach zwei Jahren zwischen 40,0 und 80,8 % erreicht. Das Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*) betrug im Median 14,9 bzw. 16,4 Monate (Tabelle 1-7).

Patienten nach Stammzelltransplantation (Haematopoietic stem Cell Transplantation, HCT)

Bei HCT-Patienten betragen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einem Jahr 50,0 bis 70,1 %; das Überleben dauerte auch zwei Jahre nach der Tabelecleucel-Therapie noch an. Die Zeit bis zum Ereignis wurde im Median weder in den abgeschlossenen Studien noch in der Studie ALLELE erreicht (Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - Zulassungsstudien

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten in % (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten in % (95 %-KI)
Gesamtüberleben – alle Patienten					
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	18 (41,9)	18,4 (6,9; n. e.)	61,1 (43,7; 74,5)	49,5 (31,3; 65,3)
EBV-CTL-201	25	7 (28,0)	n. e. (8,2; n. e.)	69,0 (45,3; 84,1)	69,0 (45,3; 84,1)
11-130	35	17 (48,6)	n. e. (7,1; n. e.)	65,7 (47,6; 78,9)	53,7 (35,8; 68,6)
95-024	7	3 (42,9)	n. e. (0,9; n. e.)	57,1 (17,2; 83,7)	57,1 (17,2; 83,7)
ATA129-EAP-901	19	3 (15,8)	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU	54	20 (37,0)	n. v.	n. v.	n. v.
Gesamtüberleben – Patienten nach Organtransplantation					
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	14 (48,3)	16,4 (5,0; n. e.)	56,2 (34,6; 73,2)	40,1 (19,7; 59,7)
EBV-CTL-201	11	2 (18,2)	n. e. (8,2; n. e.)	80,8 (42,3; 94,9)	80,8 (42,3; 94,9)
11-130	10	7 (70,0)	14,9 (0,4; n. e.)	60,0 (25,3; 82,7)	40,0 (12,3; 67,0)
95-024	1	0	n. e.	100,0	100,0
ATA129-EAP-901	9	0	n. v.	n. v.	n. v.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten in % (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten in % (95 %-KI)
ATA129-SPU	32	7 (21,9)	n. v.	n. v.	n. v.
Gesamtüberleben – Patienten nach Stammzelltransplantation					
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	4 (28,6)	n. e. (5,7; n. e.)	70,1 (38,5; 87,6)	70,1 (38,5; 87,6)
EBV-CTL-201	14	5 (35,7)	n. e. (1,5; n. e.)	61,5 (30,8; 81,8)	61,5 (30,8; 81,8)
11-130	25	10 (40,0)	n. e. (7,1; n. e.)	68,0 (46,1; 82,5)	59,4 (37,6; 75,8)
95-024	6	3 (50,0)	n. e. (0,9; n. e.)	50,0 (11,1; 80,4)	50,0 (11,1; 80,4)
ATA129-EAP-901	10	3 (30,0)	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU	20	13 (65,0)	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Vergleichende Studie

Die vergleichende Studie zeigte über alle Datenschnitte und Indexdaten hinweg einen deutlichen Vorteil von Tabelecleucel gegenüber der aktuellen Standardtherapie (ohne EBV-basierte zytotoxische T-Lymphozyten [*Cytotoxic T Lymphocytes*, CTL] und Donor-Lymphozyten-Infusion [*Donor Lymphocyte Infusion*, DLI]), der sich nach Adjustierung noch verstärkte. Da sich Prognose und Behandlung der Erkrankung sowie das Transplantationsmanagement in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert haben, wurden ergänzend Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010 betrachtet. Das *Propensity-Score*-basierte Verfahren führte zu einer noch größeren Überlappung zwischen den Populationen der Studien ATA129-RS002 und ALLELE als die ursprüngliche Analyse (85 % vs. 80 %). Im unbereinigten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell mit robuster Schätzung der Varianz zeigte Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung einen signifikanten OS-Vorteil mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,46 (Tabelle 1-8). Auch dieser Zusammenhang wurde nach Adjustierung weiter verstärkt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - vergleichende Studie

	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302)		Vergleichsarm RS002 (Chart-Review)		HR (95 %-KI) p-Wert
	N ^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	N ^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	
Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010					
nicht adjustiert	30	n. e. (11,0; n. e.)	55	4,5 (2,1; 19,4)	0,46 (0,24; 0,88) 0,019
IPTW- adjustiert ^b	30	n. e. (11,0; n. e.)	55	3,3 (2,1; 9,7)	0,34 (0,16; 0,70) 0,004
SMRW- adjustiert ^c	30	n. e. (11,0; n. e.)	55	3,3 (1,5; 5,5)	0,35 (0,18; 0,68) 0,002
Alle Modelle wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit robuster Sandwich-Varianzschätzung erstellt.					
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					
b: <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> ; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 82,8 vs. 84,7					
c: <i>Standard Mortality Ratio Weighting</i> ; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,7					
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Mortalität von pädiatrischen und erwachsenen Patienten

41 der 183 Patienten (22,4 %) des *Full Analysis Set* (FAS) waren <18 Jahre alt. Die Überlebensraten lagen nach 12 Monaten in der Studie ALLELE bei 66,7 % (95 %-KI [19,5; 90,4]), in den Studien 11-130, 95-024 und EBV-CTL-201 bei 76,5 % (95 %-KI [48,8; 90,4]). Für Erwachsene lagen die Werte bei 60,4 % (95 %-KI [41,5; 74,9]) in ALLELE und bei 67,0 % (95 %-KI [49,9; 79,4]) in den drei anderen supportiven Studien.

Diese Ergebnisse weisen auf vergleichbare Therapieergebnisse bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten hin.

Morbidität

Das Gesamtansprechen (*Objective Response Rate*, ORR) lag in den Studien zwischen 31,4 % (95 %-KI [16,9; 49,3]) und 71,4 % (95 %-KI [29,0; 96,3]). In der Studie ALLELE erreichte sie 51,2 % (95 %-KI [35,5; 66,7]). In 70 % der Fälle mit vollständigem Ansprechen hielt die Wirkung über 6 Monate an, was von der EMA als klinisch relevant eingestuft wurde.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren ein Fortschreiten der Erkrankung, Pyrexie und Diarrhö, das häufigste behandlungsbedingte schwerwiegende Ereignis war Pyrexie. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anbetracht der Prognose der Krankheit wurde das Sicherheitsprofil von der EMA als vertretbar angesehen.

Tabelle 1-9: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit – alle Patienten

Studie	N ^a	UE n (%)	UE CTCAE-Grad ≥3 n (%)	SUE n (%)	SUE CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Behandlungs- abbruch aufgrund UE n (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	43	40 (93,0)	30 (69,8)	23 (53,5)	23 (53,5)	14 (32,6)
EBV-CTL-201	25	25 (100)	19 (76,0)	17 (68,0)	16 (64,0)	2 (8,0)
11-130 ^b	35	n. v.	n. v.	20 (57,1)	17 (48,6)	n. v.
95-024 ^b	7	n. v.	n. v.	6 (85,7)	6 (85,7)	n. v.
ATA129-EAP- 901	19	n. v.	n. v.	14 (73,7)	12 (63,2)	3 (15,8)
ATA129-SPU	54	n. v.	n. v.	35 (64,8)	31 (57,4)	10 (18,5)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Tabelle 1-10: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

Studie Risikokategorie PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =43	EBV- CTL- 201 N ^a =25	11-130 ^b N ^a =35	95-024 ^b N ^a =7	ATA129 -EAP- 901 ^b N ^a =19	ATA129- SPU ^b N ^a =54
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)						
UE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	2 (4,7)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	2 (10,5)	8 (14,8)
UE von besonderem Interesse (AESI)	1 (2,3)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	1 (5,3)	3 (5,6)
AESI Graft versus Host Disease (GvHD)	1 (2,3)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	1 (5,3)	2 (3,7)
AESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	n. v.	n. v.	0	1 (1,9)
AESI Zytokin- Freisetzungssyndrom	0	0	n. v.	n. v.	0	0
AESI Übertragung von Infektionskrankheiten	0	0	n. v.	n. v.	0	0
Aufflackern der Tumorerkrankung	0	0	n. v.	n. v.	0	3 (5,6)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	1 (2,3)	0	n. v.	n. v.	1 (5,3)	2 (3,7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Risikokategorie PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =43	EBV- CTL- 201 N ^a =25	11-130 ^b N ^a =35	95-024 ^b N ^a =7	ATA129 -EAP- 901 ^b N ^a =19	ATA129- SPU ^b N ^a =54
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)						
SUE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	0	2 (8,0)	1 (2,9)	2 (28,6)	1 (5,3)	7 (13,0)
SUE von besonderem Interesse (AESI)	0	2 (8,0)	1 (2,9)	2 (28,6)	0	2 (3,7)
SAESI GvHD	0	2 (8,0)	1 (2,9)	1 (14,3)	0	1 (1,9)
SAESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	0	1 (14,3)	0	1 (1,9)
SAESI Zytokin- Freisetzungssyndrom	0	0	0	0	0	0
SAESI Übertragung von Infektionskrankheiten	0	0	0	0	0	0
Aufflackern der Tumorerkrankung	0	0	0	0	0	3 (5,6)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	0	0	0	0	1 (5,3)	2 (3,7)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst. Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit weniger als 50 Fällen pro Jahr in Deutschland ist eine refraktäre oder rezidierte EBV⁺ PTLD eine sehr seltene Erkrankung. Nur wenige der pädiatrischen und erwachsenen Patienten entwickeln unmittelbar oder längere Zeit nach der Transplantation ein Lymphom.

Nachdem die Erstlinientherapie der PTLD in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt wurde, spricht mittlerweile ein Großteil der SOT-Patienten auf eine risikostratifizierte, sequentielle primäre Therapie mit Rituximab und Chemotherapie an. Dennoch überleben über 30 % der Patienten nicht die ersten zwei Jahre nach der Diagnosestellung. Die Gründe liegen in den hohen Rückfallraten und auch der Toxizität der Erstlinientherapie. Bei HCT-Patienten sind die Ansprechraten deutlich niedriger als bei SOT-Patienten und die Überlebenszeiten in der Folge extrem kurz.

Für die Folgetherapie nach Rituximab und Chemotherapie setzten Ärzte bisher die unterschiedlichsten Therapieprotokolle – in der Regel off label - ein. Deren Wirkung ist jedoch begrenzt, bzw. es liegen zu den Effekten dieser Therapien nur Fallberichte bzw. kleine Fallserien vor.

In der Folge steht für das Anwendungsgebiet von Tabelecleucel bisher keine einheitliche, empfohlene Standardtherapie zur Verfügung. Dies spiegelt sich auch in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie“ wider, die zahlreiche Therapieoptionen umfasst.

Weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die diversen patientenindividuell eingesetzten Therapien liegen aufgrund der geringen Patientenzahlen bislang randomisierte kontrollierte Studien vor. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich von Tabelecleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich.

Für den Zulassungsprozess wurde daher ein indirekter Vergleich durchgeführt, der die Daten der ALLELE-Studie den Daten eines großangelegten internationalen Chart-Reviews (ATA129-RS002) mit Patientendaten der Jahre 2000 bis 2018 gegenüberstellt.

Im Rahmen der Studie ATA129-RS002 wurden in den beteiligten 29 Zentren über einen Zeitraum von knapp 20 Jahren insgesamt 167 Patienten mit EBV⁺ PTLD identifiziert. 81 Patienten hatten zuvor eine HCT und Rituximab sowie 86 Patienten eine SOT und Rituximab plus Chemotherapie erhalten. 84 Patienten (36 aus der HCT- und 48 aus der SOT-Kohorte) erhielten eine weitere systemische Therapie. Sie bildeten den externen Kontrollarm zu den entsprechenden Patienten der Studie ALLELE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Hauptanalyse wurde ein naiver Vergleich der Studienarme durchgeführt. Um den Effekt potenzieller Confounder im Behandlungs- und Kontrollarm zu untersuchen, wurden als Sensitivitätsanalysen eine Propensity-Score-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnis-Gewichtung (SMRW), sowie auf Nachfrage der EMA Analysen mit unterschiedlichen Indexdaten und für unterschiedliche Zeiträume vorgenommen.

Alle Auswertungen deuten darauf hin, dass die Überlebenszeiten unter Tabelecleucel im Vergleich zur Standardtherapie verdoppelt werden. Die großen beobachteten Unterschiede lassen den Schluss zu, dass es sich um einen tatsächlichen Effekt der Behandlung handelt.

Eine Gegenüberstellung der 41 pädiatrischen und 142 erwachsenen Patienten weist auf vergleichbare Therapieergebnisse hin.

Flankiert werden die guten Effekte durch ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil.

In der Gesamtbetrachtung resultiert in der sehr seltenen Indikation EBV⁺ PTLD aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, dem guten Sicherheitsprofil und der Verfügbarkeit einer zugelassenen potentiell lebensrettenden Therapieoption ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen von Tabelecleucel.

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidity	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

EBV⁺ PTLD sind äußerst seltene, aggressive Blutkrebs-Erkrankungen mit hoher Mortalität, die nach Organ- oder Stammzelltransplantation bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auftreten können. Infolge der Immunsuppression, die zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung eingeleitet wird, ist die T-Zell-Aktivität der transplantierten Patienten beeinträchtigt, und EBV-infizierte B-Zellen können ungehindert wuchern. Das Epstein-Barr-Virus wirkt dabei als kontinuierlicher Proliferationsreiz.

Bei etwa 50 % aller SOT-Patienten liegt eine EBV-Infektion vor. Jedoch kann auch bei EBV-negativen Transplantatempfänger durch das Transplantat eines EBV-positiven Spenders und die unzureichende Immunität des Empfängers eine Primärinfektion auftreten. Bei HCT-Patienten treten die meisten PTLD-Fälle im ersten Jahr nach Transplantation auf und stammen von EBV⁺ Spenderlymphozyten, sodass bis zu 100 % der Lymphome mit EBV assoziiert sind.

Trotz verbesserter Prognose in den letzten Jahren aufgrund neuer Ansätze zur Krankheitsprävention und Behandlungsoptimierung ist die Sterblichkeit unter einer EBV⁺ PTLD hoch: Die 5-Jahres-Mortalität liegt bei etwa 50 %. Bei pädiatrischen Patienten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 64 und 83 %. Zusätzlich birgt eine PTLD das Risiko einer Transplantatabstoßung.

Die Therapie ist belastend. Die primär eingesetzte Reduktion der Immunsuppression ist eingeschränkt wirksam, erhöht jedoch das Risiko einer Transplantatabstoßung und GvHD. Rituximab wird grundsätzlich gut vertragen, ist jedoch in vielen Fällen nicht ausreichend und muss mit einer Chemotherapie kombiniert werden, die wiederum mit hohen behandlungsbedingten Mortalitätsraten und Spätfolgen einhergeht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit EBV⁺ PTLD werden bei Erstdiagnose mit einer reduzierten Immunsuppression, Rituximab und/oder Chemotherapie – entweder allein, nacheinander oder in Kombination – behandelt. Nach HCT wird eine Chemotherapie wegen ihrer geringen Wirksamkeit, schlechten Verträglichkeit, der Gefahr einer Neutropenie und eines Transplantatversagens häufig vermieden, und auch bei Kindern und Jugendlichen wird sie zurückhaltend eingesetzt. Als Therapieoptionen bei refraktären Erkrankungen werden in den klinischen Leitlinien Zelltherapien in Form von DLI und EBV-spezifischen CTL genannt.

Keine der bislang eingesetzten Therapien ist explizit zur Behandlung der EBV⁺ PTLD zugelassen. Zudem ist ihre Wirksamkeit begrenzt. Bei bis zu einem Drittel der SOT-Patienten mit PTLD versagt die Erstlinientherapie. Die Mortalität ist in der Folge erheblich. Selbst unter risikostratifizierter Therapie lag das Gesamtüberleben in der PTLD-1-Studie RSST (*Risk-Stratified Sequential Treatment*) nur bei 6,6 Jahren (Median) mit einem 3-Jahres-Überleben von 70 %. Mittels modifizierter risikostratifizierter, sequentieller Therapie konnte das Gesamtansprechen in der PTLD-2-Studie zwar auf 76 % erhöht werden, die Mortalität lag nach zwei Jahren aber immer noch bei über 30 % (2-Jahres-Gesamtüberleben: 68 %; Median: 5,1 Jahre). Für SOT-PTLD-Patienten, bei denen die Erstlinienbehandlung versagt, ist zudem die Belastung durch Krankenhausaufenthalte erheblich. Bei HCT-Patienten versagt die Ersttherapie sogar in bis zu 50 % der Fälle. Der oben genannte Chart-Review zeigte ein Gesamtüberleben von 1,7 Monaten (Median) bei HCT-PTLD-Patienten, die Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie erhalten hatten und refraktär waren.

Zum Gesamtüberleben von EBV⁺ PTLD-Patienten, die gegenüber Rituximab bzw. Rituximab und Chemotherapie refraktär sind oder einen Rückfall haben, und die eine Folgetherapie erhalten haben, liegen nur wenige Daten vor. Der internationale Chart-Review dokumentiert die Vielfalt der aktuell in der Praxis eingesetzten Therapien. Das Gesamtüberleben von SOT-Patienten betrug unter diesen diversen Therapieregimen 9,7 Monate (Median; Jahre 2000-2018). Bei HCT-Patienten wurden nur 2 Monate erreicht.

Mit CTL werden deutlich bessere Therapieergebnisse erzielt. Sie können jedoch bisher nur gelegentlich im individuellen Heilversuch eingesetzt werden und sind nur in wenigen Zentren in Europa verfügbar.

Die Daten zeigen den großen Bedarf zugelassener CTL, die flächendeckend für alle EBV⁺ PTLD-Patienten mit rezidivierender und insbesondere refraktärer Erkrankung zur Verfügung stehen. Mit Tabelecleucel steht erstmals eine wirksame Behandlung mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil zur Verfügung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom	7-30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom	Alle Patienten in der zugelassenen Indikation	beträchtlich	7-30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom	450.000 € - 1.800.000 € (klinische Studien: 547.500 € ^b)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die mittlere Anzahl verabreichter Dosen lag in den vier klinischen Studien bei 7,3.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	EBV-positives Posttransplantationslymphom	nicht zutreffend ^b	Patienten in der zugelassenen Indikation	nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (orphan drugs) entfällt laut der Verfahrensordnung des G-BA die Notwendigkeit zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ebvallo sollte unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes in einem kontrollierten Umfeld verabreicht werden, in dem angemessene Einrichtungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Sofortmaßnahmen erfordern, zur Verfügung stehen.

Die Behandlung besteht aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten.

Die empfohlene Dosis Ebvallo enthält 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht des Patienten.

Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Ebvallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab (Tabelle 1-17). Wird keine komplette oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Ebvallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Tabelle 1-17: Behandlungsalgorithmus

Beobachtetes Ansprechen ^a	Maßnahme
Komplette Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo empfohlen.
Partielle Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beobachtetes Ansprechen^a	Maßnahme
Stabile Erkrankung	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Krankheitsprogression	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Unbestimmtes Ansprechen	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, verabreichen Sie Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion.
a: Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.	

Die Dosierung und die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren entsprechen denen bei erwachsenen Patienten.

Der Umkarton mit Ebvallo muss bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei $\leq -150\text{ °C}$ gelagert werden. Das Arzneimittel soll innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses aufgetaut und verdünnt werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauens abgeschlossen sein.

Die Identität des Patienten muss mit der Patientenidentifikation (APIN und Patienten ID der Einrichtung) auf dem begleitenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton von Ebvallo übereinstimmen. Es ist vor dem Auftauen sicherzustellen, dass die erforderlichen Dosisberechnungen abgeschlossen sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), alle für die Zubereitung der Dosis erforderlichen Materialien zur Verfügung stehen und der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.