

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tabelecleucel (Ebvallo®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Tabelecleucel; modifiziert nach: [1] 6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLCL	B-Lymphoblastoid Cell Line (B-lymphoblastoide Zelllinie)
CD8	Cluster of Differentiation 8
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes (Zytotoxische T-Lymphozyten)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBV ⁺ PTL	Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung
EU	Europäische Union
HCT	Haematopoietic stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
i. v.	Intravenös
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
ml	Milliliter
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
SOT	Solid Organ Transplant (Organtransplantation)
TLR	T-Lymphozyten-Rezeptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tabelecleucel
Handelsname:	Ebvallo®
ATC-Code:	L01XL09

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
18369645	EU/1/22/1700/001	$2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähige T-Zellen/ml Injektionsdispersion	1 oder mehrere Durchstechflaschen

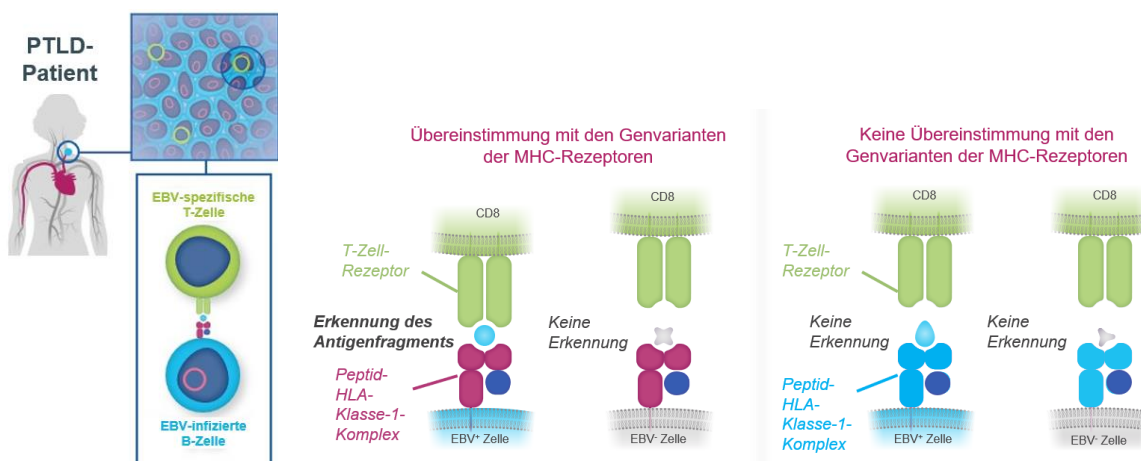
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus

Tabelecleucel besteht aus allogenen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL), die Antigene erkennen, welche von Epstein-Barr-Virus (EBV)-infizierten Zellen (u. a. B-Lymphozyten) exprimiert werden. Die Behandlung führt zur Lyse dieser Zellen und verhindert somit das Wachstum der EBV-assoziiierter Krebszellen.

Tabelecleucel-Zellen binden mit dem T-Lymphozyten-Rezeptor (TLR) an das HLA-Klasse-I-Molekül (Humanes Leukozytenantigen) auf der Oberfläche von B-Lymphozyten, die das EBV-Antigen präsentieren. Nach Bindung anderer Co-Rezeptoren, die für die Aktivierung erforderlich sind, töten sie die B-Lymphozyten ab, indem sie das zellauflösende Protein Perforin und Granzym B, eine Serinprotease, in die infizierte Zelle freisetzen, was zum programmierten Zelltod (Apoptose) führt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Tabelecleucel; modifiziert nach: [1]

Die Bindung von CTL (hier: Tabelecleucel) an EBV-infizierte B-Lymphozyten hängt von der Fähigkeit der T-Lymphozyten ab, ihr Ziel zu erkennen. Die Antigenfragmente werden von HLA-Molekülen präsentiert. Der T-Zell-Rezeptor bildet Wechselwirkungen sowohl mit dem Antigen-Fragment als auch mit dem HLA-Molekül aus. Nur wenn die Summe der Bindungsstärken dieser Wechselwirkungen ausreichend ist, kommt es zu einer Aktivierung der T-Zellen, was als HLA-Restriktion bezeichnet wird (Abbildung 1). Dies ist gegeben, wenn T-Lymphozyten und antigenpräsentierende Zellen von einem genetisch identischen Organismus stammen [1].

Da Tabelecleucel-Zellen jedoch aus Leukozyten nicht verwandter Spende hergestellt werden, muss eine zumindest teilweise Übereinstimmung der HLA-Genvarianten zwischen dem ausgewählten Tabelecleucel-Präparat und dem Tumor des Patienten¹ vor der Therapie geprüft und gewährleistet werden [2].

Herstellungsverfahren

Tabelecleucel wird aus einem Leukaphereseprodukt (gezielte Trennung der Leukozyten aus einer Blutprobe von den anderen Bestandteilen des Blutes) von gesunden EBV-positiven (EBV⁺) Spendern gewonnen, die mit dem Patienten nicht verwandt sind und der Verwendung ihrer T-Lymphozyten für die Immuntherapie von Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen zugestimmt haben.

Vor der Spende werden die potenziellen Spender hochauflösend (d. h. in vier oder mehr Ziffern des HLA-Allels) auf verschiedene Arten von Klasse-I- und -II-Antigenen typisiert (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ und HLA-DR) und auf ihre Eignung als Spender untersucht.

Die entnommenen T-Lymphozyten werden EBV-Antigenen ausgesetzt, um selektiv Anti-EBV-T-Vorläuferzellen zu aktivieren und zu vermehren (Expansion). Die Vorläuferzellen werden für die künftige Verwendung bei HLA-kompatiblen Patienten mit EBV⁺ PTLD (Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung) gelagert, denen das Produkt als Infusion verabreicht wird.

Das Verfahren ist an *Barker et al.* 2010 angelehnt [3] und erfolgt in fünf Schritten:

1. Aufbereitung der gereinigten mononukleären Zellen aus peripherem Blut der Spender durch Dichtegradienten-Trennung des Ausgangsmaterials.
2. Abtrennung und Transformation von autologen EBV⁺ B-Lymphozyten des Spenders, um B-lymphoblastoide Zelllinien (BLCL) zu gewinnen.
3. Expansion und Bestrahlung von BLCL-Zellen, die für die Antigenpräsentation verwendet werden sollen.

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Abtrennung und BLCL-Stimulation der autologen T-Lymphozytenkultur, gefolgt von Ernte, Waschen und Resuspendierung in Dimethylsulfoxid-haltiger Kryokonservierungslösung.
5. Abfüllung und Kryokonservierung zur Fertigstellung des Arzneimittels.

Mit Ausnahme von Aciclovir werden im Herstellungsprozess keine antiviralen oder antibakteriellen Wirkstoffe verwendet. Eine Bereitstellung des Arzneimittels kann in etwa drei Tagen erfolgen.

Verfahren zur Auswahl der Produktcharge

Jedem Behandlungszentrum wird ein Case Manager zugewiesen, der auf Europaebene verschiedene Zentren betreut.

Der behandelnde Arzt stellt folgende Informationen über den Patienten zusammen und reicht sie an den Case Manager weiter:

- Art der Transplantation (d. h. Organtransplantation [SOT] oder Stammzelltransplantation [HCT])
- HLA-Genotyp
- Andere Patientenmerkmale, wie Gewicht, Zytomegalievirus (CMV)-Antikörperstatus sowie grundlegende Patienten- und Krankheitsmerkmale.

Der Case Manager weist dem Patienten eine Identifikationsnummer zu.

Zwei Atara-Mitarbeiter in USA (der *Lot Selector* und der *Lot Verifier*) suchen unabhängig voneinander anhand der Auswahlkriterien passende Produktchargen aus. Dabei wird bei SOT-Patienten zuerst die allgemeine HLA-Kompatibilität mit dem Patienten selbst und bei HCT-Patienten mit dem Knochenmarksspender berücksichtigt, anschließend dann die HLA-Restriktion mit Blick auf die EBV⁺-Erkrankung des Patienten.

Schritt 1: Nur Chargen mit Restriktion(en) der Klasse I, die mit der Ursprungszelle des Patienten übereinstimmen, werden für die Auswahl berücksichtigt. Chargen, die keine Restriktionsübereinstimmung aufweisen, werden ausgeschlossen, da diese Chargen die Zielzellen nicht aktivieren und keine Zytotoxizität entwickeln werden.

Schritt 2: Ist der Patient CMV-positiv, wird der CMV-Status des Spenders ignoriert. Ist der Patient seronegativ, werden Chargen, die von einem CMV-seronegativen Spender stammen, vorrangig herangezogen. Da die Spender den CMV-Serostatus der Allgemeinbevölkerung widerspiegeln, ist etwa die Hälfte der Spender CMV-positiv. Gibt es keine passenden Chargen von CMV-negativen Spendern, wird eine passende Charge von einem CMV-positiven Spender ausgewählt und der behandelnde Arzt informiert.

Schritt 3: Unter den Chargen mit passender HLA-Restriktion wird eine Rangfolge der HLA-Kompatibilität mit dem Patienten erstellt und zur Auswahl einer optimalen Charge für den individuellen Patienten verwendet. Mindestens zwei HLA-Allele müssen mit dem immunologischen Spektrum des Patienten mit hoher Auflösung übereinstimmen.

Schritt 4 (falls erforderlich): Wenn kein vollständiges oder teilweises Ansprechen erzielt wird, kann der Arzt eine alternative Charge mit einer anderen HLA-Restriktion anfordern. Die Auswahl erfolgt in denselben Schritten wie zuvor beschrieben; bei der Auswahl einer anderen Restriktion ist jedoch nur eine einzige Allel-Übereinstimmung erforderlich.

Chargenfreigabe

Sobald eine geeignete Charge ausgewählt wurde, teilt der Case Manager dem Arzt die Empfehlung mit. Die Empfehlung enthält alle patientenspezifischen Annahmen, die bei der Auswahl der Charge zugrunde gelegt wurden, sowie kritische Eigenschaften der ausgewählten Charge. Zusammen mit der Empfehlung für die Chargenauswahl erhält der Arzt auch eine patientenindividuelle Dosisberechnungen und Informationen zu den nächsten Schritten für die Bestellung und Übergabe der ausgewählten Charge.

Verfügbarkeit

Jede Tabelecleucel-Lieferung wird auf eine individuelle Anfrage hin zur Behandlung eines bestimmten Patienten gemäß der genehmigten Produktbestellung und der Dokumentation zur Chargenauswahl individuell vorbereitet, überprüft und verpackt. Die Produktfläschchen werden in vorgekühlte, etikettierte Umverpackungen und dann in den mit flüssigem Stickstoff ($\leq 150^{\circ}\text{C}$) gefüllten Versandbehälter gegeben. Der Behälter wird versiegelt, mit einem Sicherheitsetikett gesichert und zum Behandlungsort transportiert. Die Temperatur im Inneren des Behälters wird während des gesamten Transports überwacht.

Verabreichung

Eine Einzeldosis von Tabelecleucel enthält 2×10^6 lebensfähige T-Lymphozyten pro kg Körpergewicht und wird als intravenöse (i. v.) Injektion über 5-10 Minuten verabreicht. In jedem 35-tägigen Zyklus erhalten die Patienten Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15 gefolgt von einer Nachbeobachtung bis Tag 35, während der das Ansprechen zirka an Tag 28 beurteilt wird. Hat der Patient eine Dosis ausgelassen, sollte die versäumte Dosis sobald wie möglich nachgeholt werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tabelecleucel wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV ⁺ PTLN), 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.	ja	16.12.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Tabelecleucel zugrunde [4].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Herstellungsverfahren im Abschnitt 2.1.2 wurden firmeninternen Quellen entnommen. Ergänzend wurden die Fachinformation und Fachartikel herangezogen, in denen der Wirkmechanismus beschrieben ist.

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. Murphy K, Weaver C. Janeway Immunologie. 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
2. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, Heller G, Barker J, Dahi P, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. J Clin Invest. 2020;130:733–47. doi:10.1172/JCI121127.
3. Barker JN, Doubrovina E, Sauter C, Jaroscak JJ, Perales MA, Doubrovin M, et al. Successful treatment of EBV-associated posttransplantation lymphoma after cord blood transplantation using third-party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes. Blood. 2010;116:5045–9. doi:10.1182/blood-2010-04-281873.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Ebvallo (Tabelecleucel); 02.11.2022.