

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tabelecleucel (Ebvallo[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4 A

*Epstein-Barr-Virus-positives
Posttransplantationslymphom (EBV⁺ PTLD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	40
4.2.1 Fragestellung	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	71
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	75
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	78

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	78
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	78
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	82
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	82
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	83
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	83
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	84
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.1.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.2.3.1.2	Resultierender Studienpool.....	88
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	90
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	90
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	149
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	151
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben	152
4.3.2.3.3.2	Tumoransprechen	179
4.3.2.3.3.3	Sicherheit und Verträglichkeit.....	185
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen.....	235
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	240
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	246
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	246
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	247
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	268
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	269
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	269
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	269
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	269
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	270
4.6	Referenzliste.....	272

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	277
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	279
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	280
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	281
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	282
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	368

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – Patienten nach Organtransplantation	28
Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Patienten nach Stammzelltransplantation	29
Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – alle Patienten.....	30
Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - vergleichende Studie	31
Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“	33
Tabelle 4-6: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit – alle Patienten	35
Tabelle 4-7: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	36
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte.....	38
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien – Studien zur aktuellen Standardtherapie	43
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	77

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	77
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	80
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	83
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
Tabelle 4-34: Studienpool	89
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der aktuellen Standardtherapie.....	91
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – vergleichende Studie	99
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit der aktuellen Standardtherapie.....	100
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – vergleichende Studie.....	102
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit der aktuellen Standardtherapie.....	103
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – vergleichende Studie.....	109
Tabelle 4-44: Synopse der Studienauswertungen und Datenschnitte	122
Tabelle 4-45: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens (ALLELE) .	125
Tabelle 4-46: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens inkl. Restriktionswechsel (EBV-CTL-201).....	129
Tabelle 4-47: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens inkl. Restriktionswechsel (ATA129-EAP-901).....	134

Tabelle 4-48: Gegenüberstellung demographischer Charakteristika von deutschen Register- und Tabelecleucel-Studienpatienten nach SOT.....	137
Tabelle 4-49: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie.....	142
Tabelle 4-50: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 [12].....	146
Tabelle 4-51: Behandlung der Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach Organtransplantation, die auf Rituximab plus Chemotherapie nicht ansprechen.....	147
Tabelle 4-52: Behandlung der Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach Stammzelltransplantation, die auf Rituximab nicht ansprechen.....	148
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit der aktuellen Standardtherapie.....	149
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – vergleichende Studie.....	151
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studien mit der aktuellen Standardtherapie.....	152
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studien mit Tabelecleucel	152
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – vergleichende Studie	153
Tabelle 4-60: Übersicht der Analysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der vergleichenden Studie	154
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit der aktuellen Standardtherapie	155
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	157
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation	159
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	162
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie.	165
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose .	168
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010	171
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – Studien mit Tabelecleucel ...	179

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	181
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation	182
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	183
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – Studien mit Tabelecleucel.....	185
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	193
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (1).....	194
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (2).....	194
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (3).....	195
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (1).....	195
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (2).....	196
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (3).....	196
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (4).....	197
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten...	198
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten	200
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten	201
Tabelle 4-84: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten.....	204

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation	205
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (1)	205
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (2)	206
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (3)	206
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (4)	207
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (1)	207
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (2)	208
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (3)	208
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation	209
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation.....	211
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation.....	212
Tabelle 4-96: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation	216
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation	217
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (1)	217

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (2)	218
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (3)	218
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (1)	219
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (2)	220
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (3)	220
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (4)	221
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation	221
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation	223
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation	226
Tabelle 4-108: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation	230
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre	235
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre	236
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität - vergleichende Studie	255
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit der aktuellen Standardtherapie	258
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Morbidität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit – Gesamtraten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte.....	268
Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	268
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – gemäß TREND	283
Tabelle 4-119: Regeln für das Imputieren fehlender Daten	293
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie EBV-CTL-201 – gemäß TREND.....	296
Tabelle 4-121: Patientenkohorten EBV-CTL-201	301
Tabelle 4-122: Regeln für das Imputieren fehlender Daten	303
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 11-130 – gemäß TREND.....	306
Tabelle 4-124: Patientenkohorten 11-130	316
Tabelle 4-125: Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten (1 bezeichnet den höchsten Rang) .	317
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 95-024 – gemäß TREND.....	321
Tabelle 4-127: Patientenkohorten 95-024	328
Tabelle 4-128: Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten (1 bezeichnet den höchsten Rang) .	329
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-EAP-901– gemäß TREND.....	334
Tabelle 4-130: Patientenkohorten ATA129-EAP-901	340
Tabelle 4-131: Regeln für die Imputation fehlender Daten	341
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-SPU – gemäß TREND.....	345
Tabelle 4-133: Patientenkohorten ATA129-SPU (FAS)	347
Tabelle 4-134: Regeln für das Imputieren fehlender Daten	349
Tabelle 4-135: Übersicht zur Patientenverteilung (FAS).....	351
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-RS002 – gemäß TREND	353
Tabelle 4-137: Überblick zu den mittels eCRF erfassten Daten in Studie RS002.....	354
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die vergleichende Analyse – gemäß TREND.....	360
Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	369

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	75
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
Abbildung 4: Studiendesign ALLELE (ATA129-EBV-302)	124
Abbildung 5: Studiendesign EBV-CTL-201	127
Abbildung 6: Studiendesign 11-130.....	130
Abbildung 7: Boxplot der geschätzten bedingten Wahrscheinlichkeit, eine Behandlung zu erhalten, für den Behandlungsarm und den externen Kontrollarm - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie	141
Abbildung 8: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie.....	143
Abbildung 9: Boxplot der geschätzten bedingten Wahrscheinlichkeit, eine Behandlung zu erhalten, für den Behandlungsarm und den externen Kontrollarm - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010 [12]	145
Abbildung 10: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010 [12].....	147
Abbildung 11: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in Studie ATA129-RS002 (Chart-Review) – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie	156
Abbildung 12: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Jahre) in der Studie Kazi et al. 2019 – Patienten jeweils nach Organtransplantation und Stammzelltransplantation	156
Abbildung 13: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – alle Patienten.....	157
Abbildung 14: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – alle Patienten	158
Abbildung 15: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – alle Patienten	158
Abbildung 16: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – alle Patienten	159
Abbildung 17: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Patienten nach Organtransplantation	160
Abbildung 18: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – Patienten nach Organtransplantation.....	161

Abbildung 19: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – Patienten nach Organtransplantation.....	161
Abbildung 20: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – Patienten nach Organtransplantation.....	162
Abbildung 21: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	163
Abbildung 22: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	163
Abbildung 23: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	164
Abbildung 24: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – Patienten nach Stammzelltransplantation.....	164
Abbildung 25: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021.....	166
Abbildung 26: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021.....	166
Abbildung 27: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021.....	167
Abbildung 28: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021.....	169
Abbildung 29: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021.....	169
Abbildung 30: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021.....	170
Abbildung 31: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010.....	172
Abbildung 32: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010.....	173
Abbildung 33: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010.....	174
Abbildung 34: Patientenfluss der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Datenschnitt vom 05.11.2021.....	295
Abbildung 35: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie EBV-CTL-201.....	305

Abbildung 36: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie 11-130 [4].....	320
Abbildung 37: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie 95-024	333
Abbildung 38: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie ATA129-EAP-901 – Datenschnitt vom 05.11.2021	344
Abbildung 39: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie ATA129-SPU – Datenschnitt vom 05.11.2021	352
Abbildung 40: Flow-Chart zum Patientenfluss der vergleichenden Studie	367

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AESI	Adverse Event(s) of Special Interest (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
AID	Acquired Immunodeficiency (Erworbene Immunschwäche)
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Erworbene Immunschwäche-Erkrankung)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (Aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ARA-C	Cytarabin
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care (Bestmögliche unterstützende Behandlung)
C	Chemotherapie
CAEBV	Chronic Active Epstein–Barr Virus disease (Chronische EBV-Erkrankung)
CBR	Clinical Benefit Rate (Klinische Nutzenrate)
CD20	Cluster of Differentiation 20 (B-Lymphozyten-Antigen; Oberflächenantigen)
CDOP	Cyclophosphamid + Liposomal-Doxorubicin + Vincristinsulfat (Oncovin) + Prednison
CE	Carboplatin + Etoposid
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFR	Code of Federal Regulations

Abkürzung	Bedeutung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHOP-21	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n über 3 Wochen
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPADM	Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison + Adriamycin (Doxorubicin) + Methotrexat
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019)
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CSF	Cerebrospinal Fluid (Zerebrospinale Flüssigkeit)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes (Zytotoxische T-Lymphozyten)
CVAD	Cyclophosphamid + Vincristin + Adriamycin (Doxorubicin) + Dexamethason
CVP	Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison
d	Tag(e)
DHOAX	Aracytine (Cytarabin) + Oxaliplatin + Dexamethason
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Donor-Lymphozyten-Infusion)

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Duration Of Response (Dauer des Ansprechens)
DRR	Durable Response Rate (Dauerhafte Ansprechrate)
E	Einschlusskriterium
EAP	Expanded Access Program
EAS	Evaluable Analysis Set (Analyseset auswertbarer Patienten)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBV-CTLp	EBV-CTL precursor (EBV-CTL-Vorstufen)
EBV ⁺ PTLD	Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Datenerhebungsbogen)
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Zulassungsbehörde)
FDG	Fluorodesoxyglucose (2-Fluor-2-desoxy-D-glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMOX	Gemcitabin + Oxaliplatin
GvHD	Graft versus Host Disease (Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
HCT	Haematopoietic stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
HD-MTX	Hochdosiertes Methotrexat
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (Hämophagozytische Lymphohistiozytose)
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	In der Regel
IORA	Independent Oncologic Response Adjudication (Unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting (Inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung)
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Indeterminate Response (Unbestimmtes Ansprechen)
IRB	Institutional Review Board (Institutioneller Prüfausschuss)
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intention-to-treat
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LMS	Leiomyosarkom
LPD	Lymphoproliferative Disease (Lymphoproliferative Erkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
µl	Mikroliter
m	Männlich
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechnet
n. e.	Nicht erreicht
n. v.	Nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial (number)
NK	Natural Killer
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharynx-Karzinom)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate bzw. Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OST	Other Solid Tumors (Andere solide Tumore)
OTHERID	Other EBV ⁺ disorders with Immunodeficiency (Andere EBV ⁺ Erkrankungen mit Immundefizienz)
p	P-Wert
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Ketten-Reaktion)
PD	Progressive Disease

Abkürzung	Bedeutung
	(Progression)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PID	Primary Immunodeficiency lymphoproliferative Disorder (Primäre lymphoproliferative Immundefizienzstörung)
PR	Partial Response (Teilansprechen)
PRM	PTLD-Related Mortality (PTLD-bedingte Mortalität)
PRO	Patient-Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
ProMACE CytaBOM	Prednison + Methotrexat + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Etoposid + Cytarabin + Bleomycin + Vincristin + Methotrexat
PS	Propensity-Score
PT	Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung)
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)
PV	Prozessversion
Q	Quartil
R/R	Relapsed and/or Refractory (Rückfällig und/oder therapieresistent)
R-CE	Rituximab + Carboplatin + Etoposid
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
R-CVP	Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison
R-DHAP	Rituximab + Dexamethasone + hochdosiert Ara-C-Cytarabin + Platinol (Cisplatin)
RECIST	Recist Evaluation Criteria in Solid Tumors
R-ESHAP	Rituximab + Etoposid + Methyl-Prednisolon + Cytarabin + Cisplatin
R-ICE	Rituximab + Ifosfamide + Carboplatin + Etoposid
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
SAP	Statistical Analysis Plan

Abkürzung	Bedeutung
	(Statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SMRW	Standard Mortality Ratio Weighting (Standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnis-Gewichtung)
SOC	System Organ Class
SOT	Solid Organ Transplant (Organtransplantation)
SOT-R	Patients with EBV ⁺ PTLD following SOT + relapsed and/or refractory to Rituximab (Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach Organtransplantation, die rezidiert und/oder refraktär gegenüber Rituximab sind)
SOT-R+C	Patients with EBV ⁺ PTLD following SOT + relapsed and/or refractory to Rituximab and Chemotherapy (Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach Organtransplantation, die rezidiert und/oder refraktär gegenüber Rituximab plus Chemotherapie sind)
SPR	Sustained Partial Response (Anhaltendes Teilansprechen)
SPU	Single Patient Use (Arzneimittel-Härtefallprogramm)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBILI	Total Bilirubin (Gesamtbilirubin)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (Unter Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TESAE	Treatment-Emergent Serious Adverse Event (Unter Therapie auftretendes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
TLFs	Tables, listings, and figures
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Transplantation-Related Mortality (Transplantationsbedingte Mortalität)
TTBR	Time To Best Response

Abkürzung	Bedeutung
	(Zeit bis zum besten Ansprechen)
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Progression)
TTR	Time To Response (Zeit bis zum Ansprechen)
U/l	Unit/Liter
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Normwertgrenze)
UK	United Kingdom (of Great Britain and Northern Ireland) (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)
USA	United States of America
VACOP-B	Etoposide + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison + Bleomycin
VerfO	Verfahrensordnung
VIR	Viremia (Virämie)
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Hintergrund

Ebvallo[®] (Tabelecleucel) ist eine somatische Zelltherapie zur Behandlung von Patienten¹, 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.

Tabelecleucel wird in Europa, dem Nahen Osten, Afrika und verschiedenen Schwellenmärkten von der Firma Pierre Fabre Pharma GmbH (im Folgenden kurz PIERRE FABRE) vermarktet. Die Firma Atara Biotherapeutics Inc. (im Folgenden kurz ATARA), die für das klinische Studienprogramm verantwortlich zeichnet, behält im Zuge einer strategischen Partnerschaft alle Rechte zur Vermarktung in den USA und anderen Märkten.

Tabelecleucel 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 seitens der EMA erfolgte am 21.03.2016 [1]. 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. Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind für Orphan Drugs lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls auszufüllen [2]. Entsprechend Kapitel 5, Abschnitt 1, § 12 Verfahrensordnung (VerfO) ist jedoch das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [3].

Um eine maximale Transparenz zu gewährleisten, wurde im vorliegenden Dossier ergänzend zu den Vorgaben der Verfahrensordnung auch Abschnitt 4.3.2.3 ausgefüllt.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Quantifizierung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Tabelecleucel auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantationslymphoproliferativer 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.

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Methodik

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgte auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studien

- ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie),
- EBV-CTL-201,
- 11-130,
- 95-024,
- ATA129-EAP-901,
- ATA129-SPU und
- einer vergleichenden Analyse, welcher der Chart-Review ATA129-RS002 und die Studie ATA129-EBV-302 zugrunde liegen.

Ergänzend wurden Daten zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nicht anwendbar, da Orphan Arzneimittel) aus einem systematischen Review zusammengestellt.

Berücksichtigt wurden die folgenden Endpunkte:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (*Overall Survival* [OS])
- Morbidität
 - Tumoransprechen (Gesamtansprechrte; *Overall Response Rate* [ORR])
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - UE mit identifiziertem oder potentielltem Risiko sowie von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest* [AESI], *Serious Adverse Event of Special Interest* [SAESI])

- Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, [SOC]) und bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term* [PT]) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

In der Studie ALLELE wurden zudem *Patient Reported Outcomes* (PRO) mittels der Fragebögen EQ-5D und FACT-Lym erhoben. Zu beiden Fragebögen lagen die Rücklaufquoten während der Studienverläufe jedoch unter 70 %, sodass diese im vorliegenden Dossier nicht berichtet werden.

Tabelecleucel ist für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene zugelassen. Daher werden im vorliegenden Dossier für die Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit Subgruppenanalysen zu erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Weitere Subgruppenanalysen betrachten getrennt Patienten nach Organtransplantation (*Solid Organ Transplant* [SOT]) und nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (*Haematopoietic stem Cell Transplantation* [HCT]).

Die Zulassungsstudien, der Chart-Review und die vergleichende Studie sind in Anhang 4-E gemäß den Anforderungen des *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* (TREND)-Statements (Items 2 bis 14) beschrieben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studienpool

Die Studien wurden in den USA (EBV-CTL-201, 11-130, 95-024, ATA129-EAP-901), global (ATA129-SPU) bzw. in den USA und Europa (ALLELE [ATA129-EBV-302]) durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die ORR berichtet, für die zwei Härtefallprogramm-Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU zusätzlich Sicherheitsendpunkte. Das Gesamtüberleben und die Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen sekundärer Endpunkte für die Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 erfasst. Daten zu den unter Behandlung aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegen nur aus der Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 und der supportiven Studie EBV-CTL-201 vor, da in den beiden supportiven Studien 11-130 und 95-024 sowie den beiden Härtefallprogrammen nur schwerwiegende UE systematisch erfasst wurden.

Die genannten Studien berichten die Ergebnisse einer Behandlung mit Tabelecleucel bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit EBV⁺ PTLD nach SOT oder HCT im Alter zwischen 2 und 81,5 Jahren. Die meisten Patienten hatten in der Vortherapie Rituximab erhalten. Knapp zwei Drittel der SOT-Patienten waren zudem mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die fehlende Eignung einer Chemotherapie war jedoch nicht in allen Studien ein vordefiniertes Einschlusskriterium. Insgesamt flossen 183 Patienten in die Analysen ein, von denen 41 Patienten (22,4 %) unter 18 Jahre alt sowie 142 Patienten (77,6 %) in der Altersgruppe ≥ 18 Jahren waren.

Die Patienten erhielten in allen Studien an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus eine Dosis Tabelecleucel und wurden in den folgenden drei Wochen der jeweils 35-tägigen Zyklen nachbeobachtet.

Für die Einreichung des Zulassungsantrags wurden die Daten der sechs Studien in einer *Integrated Summary of Safety* (ISS; 13.10.2021) synoptisch dargestellt und teils gepoolt. Die *Integrated Summary of Efficacy* (ISE; 01.10.2021) enthält lediglich Daten zu den vier klinischen Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024.

Im Rahmen der Antworten auf die „*Day 120* Committee for Advanced Therapies (CAT) List of Questions*“ der EMA wurden für die zum jetzigen Zeitpunkt noch laufenden Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU Datenschnitte zum 05.11.2021 erstellt. In die ISS vom 27.06.2022 wurden auch die bereits abgeschlossenen Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 integriert. Die ISE vom 21.07.2022 stellt nur Daten der Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU dar.

Für das vorliegende Dossier wurden einheitlich die jeweiligen Auswertungen des *Full Analysis Sets* (FAS) herangezogen (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhielten). Grundlagen der Datenextraktionen waren

- die ISS vom 27.06.2022 für Daten zur Demographie und Sicherheit für alle Studien;
- die ISE vom 21.07.2022 mit Datenschnitten zum 05.11.2021 für Daten zum Nutzen für die laufenden Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU;
- die ISE vom 01.10.2021 mit den jeweiligen finalen Datenschnitten für die Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024.

Vergleichende Studie

Ziel der vergleichenden Studie war es, das Überleben der in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) mit Tabelecleucel behandelten Patienten mit dem Überleben von Patienten zu vergleichen, die in der Praxis mit der Standardtherapie behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden SOT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab und Chemotherapie sowie HCT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab. Die Daten zu Tabelecleucel stammten aus der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302). Die Daten zu den unter Alltagsbedingungen eingesetzten Therapien stammten aus einem retrospektiven Chart-Review von Patientenakten der Jahre 2000 bis 2018 in 29 Zentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten und Kanada) und der Europäischen Union (ATA129-RS002) [4, 5].

Als Indexdatum für die primäre Analyse des medianen OS mit Datenschnitt zum 07.05.2021 wurde der „Beginn der Folgetherapie“ herangezogen, d. h. das Datum der ersten Dosis von Tabelecleucel in Studie ALLELE (ATA129-EBV-302; N=27) sowie das Startdatum der nächsten systemischen Therapielinie in Studie ATA129-RS002 (N=84).

Zur Untersuchung von Effekten potenzieller Confounder im Behandlungs- und Kontrollarm wurden als Sensitivitätsanalysen eine *Propensity-Score* (PS)-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnis-Gewichtung (SMRW) vorgenommen.

Gemäß der "Day 120* List of Questions" der EMA erfolgte eine weitere Analyse mit Indexdatum „Zeitpunkt der PTLD-Diagnose“ auf Grundlage des neuen Datenschnitts von ALLELE (ATA129-EBV-302) vom 05.11.2021 (N=30).

Da sich Prognose und Behandlung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten verbessert haben, erfolgte außerdem auf Nachfrage der EMA eine Analyse von Patienten der Studie ATA129-RS002, bei denen zwischen 2010 und 2018 eine PTLD diagnostiziert worden war (Indexdatum „Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010“; N=55).

Weiterhin wurden zur Einordnung der Effektgrößen vier Studien zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen, die im Rahmen eines systematischen Reviews von PIERRE FABRE identifiziert worden waren.

Verzerrungspotential

Da es sich sowohl bei den Studien zur Vergleichstherapie als auch bei den sechs Zulassungsstudien um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt, liegt für die Studien generell ein hohes Verzerrungspotential vor. Das einarmige, offene Studiendesign wurde aufgrund der avisierten Indikation der äußerst seltenen Erkrankung EBV⁺ PTLD und des Fehlens eines geeigneten Komparators gewählt. Das Verzerrungspotenzial der vergleichenden Studie wird ebenfalls als hoch bewertet, da in dieser Analyse Daten aus zwei einarmigen Datenerhebungen herangezogen werden. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen in den genannten Studien verblindet.

Mortalität

Zum Gesamtüberleben von EBV⁺ PTLD-Patienten, die gegenüber Rituximab bzw. Rituximab und Chemotherapie refraktär sind oder einen Rückfall haben, und die eine Folgetherapie benötigen, liegen nur wenige Daten vor. Neben dem oben genannten Chart-Review [6] konnten auf Basis einer systematischen Recherche [7] lediglich drei weitere Studien mit mindestens 10 Patienten in der relevanten Patientengruppe identifiziert werden, in denen nicht Tabelecleucel im Fokus stand [8–10].

Während der Chart-Review den aktuellen Therapiestandard dokumentiert, der auch die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie widerspiegelt (Tabelle 4-52 und Tabelle 4-51), lag der Fokus in den drei anderen Studien auf Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) sowie zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL; Tabelle 4-35 und Tabelle 4-38). Die Daten von *Kazi et al.* beschreiben dabei die Therapieergebnisse unter (nicht zugelassenen) CTL, die eine schottische Zellbank mit Genehmigung der *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* herstellt und für den individuellen Heilversuch zur Verfügung stellt [11]. *Dobrovina et al.* behandelten am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York/USA* Patienten mit

CTL, DLI oder beidem. Und *Luo et al.* kombinierten am *Peking University Institute of Hematology*, China teilweise DLI und CTL mit einer Chemotherapie.

Tabelle 4-1: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – Patienten nach Organtransplantation

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)
Studien mit der aktuellen Standardtherapie					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	48	n. v.	9,7 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	20	8 (40,0)	46,4 (0; 103,9)	70,0 % ^b (n. v.; n. v.)	n. v.
Studien mit Tabelecleucel					
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.
ATA129-SPU	32	7 (21,9)	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: aus Grafik abgelesen Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bei Patienten nach SOT zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten des Chart-Reviews, die in den Jahren 2000 bis 2018 mit diversen Regimen therapiert wurden (OS im Median 9,7 Monate), und Patienten, die zwischen 2011 und 2017 im individuellen Heilversuch CTL der Zellbank erhielten (OS im Median 46,4 Monate). Unter CTL betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 70,0 % (Tabelle 4-1).

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

Die Zahlen deuten darauf hin, dass bei SOT-Patienten mit aufbereiteten CTL deutlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden können als mit den diversen in der Praxis eingesetzten

Therapien. Mit Tabelecleucel steht damit das erste zugelassene CTL-Produkt für diese Patienten zur Verfügung.

Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – Patienten nach Stammzelltransplantation

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)
Studien mit der aktuellen Standardtherapie					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	36	n. v.	2,0 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Dobrovina et al. 2012	22	13 (59,1)	29,2 ^b (6,7; 104,9) ^b	62,3 ^b (8,3; 67,1)	52,0 ^b (17,3; 78,8)
Luo et al. 2020	23	16 (69,6)	n. v.	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	28	23 (82,1)	1,2 (0,6; 1,8)	32,1 ^c (n. v.; n. v.)	n. v.
Studien mit Tabelecleucel					
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 b: eigene Berechnung c: aus Grafik abgelesen Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei HCT-Patienten. Auch hier sind die Ergebnisse uneinheitlich. Bei *Dobrovina et al.* werden mit DLI und CTL Überlebenswahrscheinlichkeiten von über 60 % nach einem Jahr und noch über 50 % nach zwei Jahren erreicht (Tabelle 4-2). Diese sind konsistent mit den Daten der Tabelecleucel-Studien, in denen Überlebenswahrscheinlichkeiten von 50,0 bis 70,1 % nach einem Jahr erreicht werden, die auch noch zwei Jahre nach der Tabelecleucel-Therapie andauerten. Die Zeit bis zum Ereignis

wurde im Median weder in den abgeschlossenen Studien noch in der Studie ALLELE erreicht (Tabelle 4-2).

Die Daten liefern damit einen Anhaltspunkt, dass mit Tabelecleucel ein deutlich besseres Gesamtüberleben erzielt werden kann als mit den bisher eingesetzten Therapien mit Ausnahme von DLI bzw. CTL individueller Spender oder akademischer Biobanken.

Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – alle Patienten

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)
Studien mit der aktuellen Standardtherapie					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	84	58 (69,0)	5,4 (2,5; 12,4) ^b	n. v.	n. v.
Studien mit Tabelecleucel					
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.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Eine gepoolte Analyse für SOT- und HCT-Patienten liegt lediglich aus dem Chart-Review vor, der 57 % SOT-Patienten einschloss (gegenüber 51 % in den Tabelecleucel-Studien).

Das OS lag unter Standardbehandlung in der Praxis mit 5,4 Monaten deutlich unter dem OS von 18,4 Monaten (jeweils Median) in der Studie ALLELE (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ - vergleichende Studie

	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302)		Vergleichsarm RS002 (Chart-Review)		
	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	HR (95 %-KI) p-Wert
Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie					
nicht adjustiert	27	n. e. (5,7; n. e.)	84	5,4 (2,5; 12,4)	0,52 (0,28; 0,96) 0,038
IPTW- adjustiert ^b	27	16,4 (5,7; n. e.)	84	5,1 (2,3; 9,7)	0,42 (0,21; 0,85) 0,016
SMRW- adjustiert ^c	27	n. e. (5,7; n. e.)	84	3,3 (1,8; 5,5)	0,40 (0,21; 0,75) 0,005
Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose [12]					
nicht adjustiert	30	63,3 (25,1; 191,3)	84	15,2 (8,7; 23,3)	0,46 (0,26; 0,81) 0,007
IPTW- adjustiert ^d	30	63,3 (19,9; 191,3)	84	14,2 (8,4; 22,0)	0,37 (0,19; 0,74) 0,005
SMRW- adjustiert ^e	30	63,3 (25,1; 191,3)	84	13,3 (6,1; 20,0)	0,37 (0,20; 0,69) 0,002
Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD- Diagnose ab 2010 [12]					
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 ^f	30	n. e. (11,0; n. e.)	55	3,3 (2,1; 9,7)	0,34 (0,16; 0,70) 0,004
SMRW- adjustiert ^g	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: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 113 vs. 110					
c: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 27,0 vs. 25,8					
d: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 108 vs. 113					
e: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,3					
f: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 82,8 vs. 84,7					

	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302)		Vergleichsarm RS002 (Chart-Review)		
	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	HR (95 %-KI) p-Wert
g: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,7					
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Dieser Vorteil von Tabelecleucel wird durch die Ergebnisse der vergleichenden Analyse bestätigt.

Der nicht adjustierte Vergleich ergab für den ALLELE-Datenschnitt zum 07.05.2021 eine Verdopplung des Gesamtüberlebens durch Tabelecleucel im Vergleich zur Therapie in der Praxis (Hazard Ratio [HR] von 0,52 [0,28; 0,96]; p=0,038). Bei Adjustierung sank die HR weiter auf bis zu 0,40 (SMRW-adjustiert: HR 0,40 [0,21; 0,75]; p=0,005; IPTW-adjustiert: HR 0,42 [0,21; 0,85]; p=0,016) (Tabelle 4-4).

Auf Grundlage des neuen Datenschnitts vom 05.11.2021 und mit dem Datum der PTLD-Diagnose als Indexdatum zeigte Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung ebenfalls einen signifikanten OS-Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,46 (95%-KI [0,26; 0,81]; p=0,007). Auch dieser Zusammenhang wurde nach Adjustierung noch verstärkt (SMRW-adjustiert: HR 0,37, 95 %-KI [0,20; 0,69]; p=0,002; IPTW-adjustiert: HR 0,37, 95 %-KI [0,19; 0,74]; p=0,005). Unter Tabelecleucel war das OS ab PTLD-Diagnose um Faktor 4 bis 5 erhöht (Tabelle 4-4).

Die Analyse, in welche ausschließlich Chart-Review-Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 einfließen, zeigte vergleichbare Ergebnisse (ALLELE-Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021). Das *Propensity-Score*-basierte Verfahren führte dabei zu einer noch größeren Überlappung zwischen den Populationen der Studien ATA129-RS002 und ATA129-EBV-302 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 von 0,46 (95%-KI [0,24; 0,88]; p=0,019). Dieser Zusammenhang wurde nach Adjustierung weiter verstärkt (IPTW-Adjustierung: HR 0,34, 95 %-KI [0,16; 0,70]; p=0,004; SMRW-Adjustierung: HR 0,35, 95 %-KI [0,18; 0,68]; p=0,002) (Tabelle 4-4).

Mortalität von pädiatrischen und erwachsenen Patienten

41 der 183 Patienten des FAS (22,4 %) waren <18 Jahre alt.

Die Überlebensraten lagen nach 12 Monaten in 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 67,0 % (95 %-KI [49,9; 79,4]) in den drei anderen klinischen Studien.

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

Morbidität

Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“

Endpunkt Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
Tumoransprechen (ORR) – alle Patienten – n (%)				
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	22 (51,2) [35,5; 66,7] <0,0001	12 (27,9) [15,3; 43,7] n. v.	10 (23,3) [11,8; 38,6] n. v.
EBV-CTL-201	25	12 (48,0) [27,8; 68,7] n. v.	3 (12,0) [n. v.; n. v.] n. v.	9 (36,0) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	35	11 (31,4) [16,9; 49,3] n. v.	6 (17,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	7	5 (71,4) [29,0; 96,3] n. v.	4 (57,1) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	19	13 (68,4) [43,4; 87,4] n. v.	8 (42,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (26,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	54	26 (48,1) [34,3; 62,2] n. v.	16 (29,6) [n. v.; n. v.] n. v.	10 (18,5) [n. v.; n. v.] n. v.
Tumoransprechen (ORR) – Patienten nach Organtransplantation – n (%)				
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	15 (51,7) [32,5; 70,6] 0,0001	6 (20,7) [8,0; 39,7] n. v.	9 (31,0) [15,3; 50,8] n. v.
EBV-CTL-201	11	5 (45,5) [16,7; 76,6] n. v.	2 (18,2) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (27,3) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	10	3 (30,0) [6,7; 65,2] n. v.	1 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	1	1 (100,0) [2,5; 100] n. v.	1 (100,0) [n. v.; n. v.] n. v.	0 [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	9	6 (66,7) [29,9; 92,5] n. v.	4 (44,4) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (22,2) [n. v.; n. v.] n. v.

Endpunkt Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
ATA129-SPU	34	19 (55,9) ^b [37,9; 72,8] ^c n. v.	11 (32,4) [n. v.; n. v.] n. v.	8 (23,5) [n. v.; n. v.] n. v.
Tumoransprechen (ORR) – Patienten nach Stammzelltransplantation – n (%)				
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] 0,0116	6 (42,9) [17,7; 71,1] n. v.	1 (7,1) [0,2; 33,9] n. v.
EBV-CTL-201	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] n. v.	1 (7,1) [n. v.; n. v.] n. v.	6 (42,9) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	25	8 (32,0) [14,9; 53,5] n. v.	5 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (12,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	6	4 (66,7) [22,3; 95,7] n. v.	3 (50,0) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (16,7) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	10	7 (70,0) [34,8; 93,3] n. v.	4 (40,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (30,0) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	20	7 (35,0) [15,4; 59,2] n. v.	5 (25,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Der Zusatznutzen von Tabelecleucel auf die Überlebenszeit resultiert aus hohen Ansprechraten [13].

Die objektive Ansprechraten lag in den Studien zwischen 31,4 und 71,4 %. In der Studie ALLELE erreichte sie 51,2 % (95 %-KI [35,5; 66,7]; Tabelle 4-5).

Bei 70 % der Fälle mit vollständigem Ansprechen hielt die Wirkung über 6 Monate an, was von der EMA als klinisch relevant eingestuft wurde [14].

Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Sicherheit und Verträglichkeit liegen Daten aus den sechs Studien für insgesamt 183 Patienten vor (Tabelle 4-6). Während schwerwiegende UE in allen Studien erfasst wurden, wurden *nicht* schwerwiegende UE nur in der Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 und der supportiven Studie EBV-CTL-201 systematisch erfasst.

Tabelle 4-6: 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 (%)
Sicherheit und Verträglichkeit – alle Patienten – 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.						

Unerwünschte Ereignisse

Bei fast allen Patienten traten TEAE auf (95,6 %), erreichten bei 49 (72,1 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 16 (23,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch. 62,8 % der Patienten hatten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wobei 57,4 % der Patienten mindestens ein TESAE mit maximalem Schweregrad ≥ 3 aufwiesen.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse gemäß *Preferred Term* waren ein Fortschreiten der Erkrankung, Pyrexie und Diarrhö. Die häufigsten TESAE und tödlichen TESAE waren in allen Kohorten das Fortschreiten der Erkrankung. Das behandlungsbedingte TESAE mit der höchsten Patienteninzidenz war Pyrexie. Keines der tödlichen TESAE wurde als behandlungsbedingt eingestuft, mit Ausnahme eines Patienten im Expanded-Access-Programm, bei dem der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Tabelecleucel für möglich hielt [14].

UE von besonderem Interesse (AESI)

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden infusionsbedingte Reaktionen, die Übertragung von Infektionskrankheiten, das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Graft-versus-Host-Erkrankung berücksichtigt. Neben diesen AESI wurden zwei weitere „identifizierte und potenzielle Risiken“ definiert: Tumor-Flare-Reaktion (identifiziert) und Knochenmark- oder Organabstoßung (potenziell).

Tabelle 4-7: 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 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)
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.						

Die Gesamthäufigkeit von Patienten mit GvHD betrug 5,0 % (7/141 Patienten); 5,9 % (4/68) in den klinischen Studien; 4,1 % (3/73) in den Härtefallprogrammen. Eine schwerwiegende

GvHD trat bei 2,7 % (5/183 Patienten) auf. Insgesamt war die Inzidenz der GvHD im klinischen Entwicklungsprogramm von Tabelecleucel deutlich niedriger als die in der Literatur berichtete Hintergrundinzidenz der spendervermittelten GvHD [15, 16].

Eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion trat bei 2 (1,1 %) der insgesamt 183 Patienten auf.

Es wurden keine Fälle eines Zytokin-Freisetzungssyndroms gemeldet.

Ferner traten bei keinem Patienten Übertragungen von Infektionen nach der Verabreichung von Tabelecleucel auf.

Für das Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion) wurde ein kausaler Zusammenhang mit Tabelecleucel nachgewiesen. Insgesamt wurden 3 von 141 Patienten (2,0 %) mit mindestens einer Tumorflare-Reaktion berichtet, wobei die gemeldeten Ereignisse bei allen Patienten schwerwiegend waren.

Knochenmark- oder Organabstoßungen traten bei 2,8 % der Patienten auf (4/141 Patienten). Die drei schwerwiegenden Fälle ereigneten sich im Rahmen der beiden Härtefallprogramme.

UE bei pädiatrischen Patienten

Bei fast allen Patienten <18 Jahren aus den Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten gemäß der gepoolten Analyse TEAE auf (91,7 %). Die TEAE erreichten bei 6 (50,0 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 1 (8,3 %) Patient zu einem Behandlungsabbruch. Die häufigsten gemeldeten PT in der Gruppe pädiatrischer Patienten <18 Jahren waren Krankheitsprogression sowie Pyrexie, Erbrechen, Hyponatriämie und erhöhte ALT-Werte (pro PT je 3 Patienten [25,0 %]) [17]. Krankheitsprogression war dabei das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis (4 Patienten [33,3 %]).

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 [18]. Die Gründe liegen in den hohen Rückfallraten und auch der Toxizität der Erstlinientherapie. Bei HCT-Patienten sind die Ansprechraten deutlich niedriger und die Überlebenszeiten in der Folge sehr kurz.

Für die Folgetherapie nach Rituximab und Chemotherapie setzten Ärzte bisher die unterschiedlichsten Therapieprotokolle ein. Deren Wirkung ist jedoch begrenzt. Lediglich Donor-Lymphozyten-Infusionen und T-Zell-Präparate versprechen gewisse Erfolge. Die Therapien sind jedoch nicht zugelassen, aufwändig, und ein Einsatz ist in Deutschland nur im

individuellen Therapieversuch möglich. Zudem liegen nur Fallberichte bzw. kleine Fallserien zu den Effekten dieser Therapien 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 RCT vor. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich von Tabelecleucel mit der aktuellen Standardtherapie oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkompator nicht möglich.

Um dennoch eine Einordnung der Effektgrößen von Tabelecleucel zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse eines systematischen Reviews und Daten eines großangelegten Chart-Reviews zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Die Zahlen 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. Gestützt wird dies durch Zahlen zu CTL von individuellen Stammzellspendern oder Biobanken, die im Gegensatz zu Tabelecleucel jedoch weder zugelassen sind noch serienmäßig hergestellt werden.

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 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Tabelecleucel (Ebvallo®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan-Drug-Status in der EU am 21.03.2016) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [1].

Der Zusatznutzen von Tabelecleucel bei Patienten mit 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 - gilt gemäß § 35a Absatz 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan-Drug-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind für Orphan Drugs lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls auszufüllen [2].

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tabelecleucel (Ebvallo®) auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit einer für das Epstein-Barr-Virus positiven Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (EBV⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tumoransprechen
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - UE von besonderem Interesse
 - Übersicht der häufigsten UE nach SOC und *Preferred Term*

In der Studie ALLELE wurden zudem patientenberichtete Endpunkte (PRO) mittels EQ-5D und FACT-Lym erhoben. Zu beiden Fragebögen lagen die Rücklaufquoten während der Studienverläufe jedoch unter 70 %, sodass diese im vorliegenden Dossier nicht berichtet werden.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgte auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studien

- ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie),
- EBV-CTL-201,
- 11-130,
- 95-024,
- ATA129-EAP-901,

- ATA129-SPU und
- einer vergleichenden Analyse, welcher der Chart-Review ATA129-RS002 und die Studie ATA129-EBV-302 zugrunde liegen.

Ferner wurden zur Einordnung der Effektgrößen die Ergebnisse eines systematischen Reviews zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelecleucel

Tabelecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan-Drug-Status in der EU am 21.03.2016 nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [1]. Daher müssen die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [2].

Aktuelle Standardtherapie

Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) gilt für Tabelecleucel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. PIERRE FABRE hat den G-BA dennoch um die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gebeten und möchte mit Hilfe von Studien und Erhebungen zu Therapien, die derzeit (weitgehend *off label*) in der Indikation eingesetzt werden, eine Orientierungshilfe zur Verfügung stellen, um die Effektgrößen der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den einarmigen Zulassungsstudien einzuordnen.

Hierzu wurden zwei Quellen herangezogen:

- Eine vergleichende Studie, die auch Gegenstand des Zulassungsverfahrens war [6].
- Ein systematischer Review, der im Auftrag des Herstellers von Tabelecleucel, PIERRE FABRE, 2022 durchgeführt wurde. Aus diesem wurden alle Studien herangezogen, die den in Tabelle 4-9 genannten Einschlusskriterien entsprechen [7].

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien zur ZVT sind in der folgenden Tabelle 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien – Studien zur aktuellen Standardtherapie

Einschlusskriterien			Ausschlusskriterien
E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit einer für das Epstein-Barr-Virus positiven Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (EBV ⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.	E1 nicht erfüllt
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab • Rituximab + CHOP-21 (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n) • CHOP-21 • Rituximab + Cyclophosphamid + Prednisolon • Cyclophosphamid + Prednisolon • Rituximab + Carboplatin + Etoposid (R-CE) • Carboplatin + Etoposid (CE) • Rituximab + Methotrexat (HD-MTX) • Methotrexat (HD-MTX) • ProMACE CytaBOM (Prednison + Methotrexat + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Etoposid + Cytarabin + Bleomycin + Vincristin + Methotrexat) • Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) • CTL 	E2 nicht erfüllt

Einschlusskriterien			Ausschlusskriterien
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	
E4	Endpunkte	Mortalität	E4 nicht erfüllt Keine Ergebnisse berichtet
E5	Studientyp (Design)	RCT und non-RCT mit mindestens 10 Patienten je Arm	E5 nicht erfüllt
E6	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	E6 nicht erfüllt
E7	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E8	Publikationsdatum	2010 bis heute	vor 2010
E9	Doppelpublikation	-	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

Patientenpopulation (Indikation)

Tabelecleucel ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten 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.

Sofern in den Studien bzw. Publikationen Ergebnisse für Patienten in dieser Indikation nicht explizit ausgewiesen wurden, konnten sie nicht für die Auswertung herangezogen werden. Eine Ausnahme bildeten Studien, in denen der Anteil der Patienten mit den entsprechenden Charakteristika mindestens 90 % betrug.

Intervention

Im Beratungsgespräch hat der G-BA als potenzielle ZVT eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, wobei für eine klinische Studie folgende Komparatoren als geeignet erachtet werden:

- Rituximab
- Rituximab + CHOP-21 (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n)
- CHOP-21
- Rituximab + Cyclophosphamid + Prednisolon
- Cyclophosphamid + Prednisolon
- Rituximab + Carboplatin + Etoposid (R-CE)
- Carboplatin + Etoposid (CE)
- Rituximab + Methotrexat (HD-MTX)

- Methotrexat (HD-MTX)
- ProMACE CytaBOM (Prednison + Methotrexat + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Etoposid + Cytarabin + Bleomycin + Vincristin + Methotrexat)
- Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI)
- Best-Supportive-Care (BSC)

Bei der Selektion und Auswertung der Quellen wurde der Fokus auf diese Therapieregime gelegt. Der zugrundeliegende systematische Review von PIERRE FABRE betrachtete jedoch ausschließlich interventionelle Therapien einschließlich CTL und kein BSC, auch weil dieses in der Rezidivsituation bei Patienten nach Transplantationen in der Regel – und im Gegensatz zu anderen hämatoonkologischen Erkrankungen – in der Praxis nicht primär eingesetzt wird.

Endpunkte

In den verfügbaren Daten wurde der Endpunkt „Mortalität“ betrachtet. Zur Ermittlung der Mortalität wurden die Ereignisraten und - sofern verfügbar - die Zeit bis zum Ereignis und die Überlebenschance nach 12 und 24 Monaten herangezogen.

Studientyp (Design)

Für die hier untersuchte Fragestellung sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) grundsätzlich möglich und durchführbar.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen sind klinische Studien zu Orphan Drugs hinsichtlich der erforderlichen statistischen Power jedoch häufig sehr stark limitiert. Zudem erschwert die Tatsache, dass die Studienteilnehmer oft über große geographische Gebiete verstreut sind, die Rekrutierung der Patienten in den erforderlichen multizentrischen und multinationalen Studien.

Da RCT bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung der Mortalität vorrangig Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Aufgrund der Orphan-Indikation und der damit einhergehenden nur sehr geringen Patientenzahl in den Studien wurden darüber hinaus zur Komplettierung der Evidenz weitere Studien mit geringerer Ergebnissicherheit (einarmige Studien, retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien) für die Bewertung herangezogen, in die mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm aufgenommen worden waren.

Studiendauer

Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wurde verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme generell ereignisgesteuert ist.

Publikationsdatum

Da sich das Therapiemanagement rund um Transplantationen in den letzten Jahrzehnten maßgeblich weiterentwickelt hat, wurden nur Publikationen ab 2010 berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken,

insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für das vorliegende Dossier wurde keine Recherche zu Tabelecleucel durchgeführt, da für Orphan Drugs die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen [2].

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und – ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für das vorliegende Dossier wurde keine Recherche zu Tabelecleucel durchgeführt, da für Orphan Drugs die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen [2].

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für das vorliegende Dossier wurde keine Recherche zu Tabelecleucel durchgeführt, da für Orphan Drugs die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen [2].

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.5 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Für das vorliegende Dossier wurde keine Recherche zu Tabelecleucel durchgeführt, da für Orphan Drugs die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen [2].

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studien und der fehlenden Randomisierung der vergleichenden Studie erfolgte im vorliegenden Dossier eine Bewertung auf Studienebene, die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt ist, jedoch keine Bewertung auf Endpunktebene.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des TREND-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Informationen zur Ausführung der Items wurden den jeweiligen Studienberichten entnommen. Design und Methodik der eingeschlossenen Studien sind ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sowie im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen der für die Nutzenbewertung relevanten Studie(n) erfolgte anhand demografischer und den Krankheitsstatus beschreibender Baseline-Charakteristika. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Tabelecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen umfassten Patienten mit EBV⁺ PTLD, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasste die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wurde als ungeeignet erachtet.

Die Studienpopulationen wurden anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt beschrieben:

- demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Region
- klinische und krankheitsspezifische Charakteristika
 - Transplantationstyp (Organtransplantation, Stammzelltransplantation)
 - ECOG-Performance-Status (ECOG-Status) oder Karnofsky-Index (Alter ≥ 16 Jahre)
 - Lansky-Score (Alter < 16 Jahre)
 - Studienstatus (Studie beendet, unter Beobachtung, abgebrochen)
- Vortherapie
 - antineoplastische Vortherapie (Rituximab-Monotherapie, Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie)
- Spezifikation der Therapie
 - Anzahl Restriktionswechsel

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 der Verfo des G-BA wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Bei der Nutzenbewertung sollen entsprechend den Forderungen des § 35b des SGB V die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität [3].

Das vorliegende Dossier stellt die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dar, welche diese Voraussetzungen erfüllen.

Demnach werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tumoransprechen
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - UE mit identifiziertem oder potentiellm Risiko sowie von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest, Serious Adverse Event of Special Interest*)
 - Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

In der Studie ALLELE wurden zudem *Patient Reported Outcomes* mittels der Fragebögen EQ-5D und FACT-Lym erhoben. Zu beiden Fragebögen lagen die Rücklaufquoten während der Studienverläufe jedoch unter 70 %, sodass diese im vorliegenden Dossier nicht berichtet werden.

Mortalität

Endpunkt „Gesamtüberleben“

Das Gesamtüberleben (OS) ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein valider Studienendpunkt mit unzweifelhafter Patientenrelevanz [19, 20]. Es wurde in den Studien definiert als Zeitraum von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Tod jeglicher Ursache.

Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte in den meisten Studien mittels Gesamtüberlebenszeitanalysen sowie Kaplan-Meier (KM)-Kurven. In den Auswertungen der Härtefallprogramme (ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU) wurde auf Angaben zur Patientendisposition zurückgegriffen.

Aus den Publikationen zur ZVT lagen in zwei von vier Fällen KM-Schätzer vor; in einem Fall konnten die KM-Schätzer selbst berechnet werden; in einem Fall lagen lediglich Angaben zur Zahl verstorbener Patienten vor.

Morbidität

Endpunkt „Gesamtansprechen“

Das Tumoransprechen ist bei vielen onkologischen Erkrankungen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bestimmend für das therapeutische Management [21, 22] und wurde daher in den Studien zu Tabelecleucel als primärer Endpunkt herangezogen.

Operationalisierung

Das ORR ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (*Complete Response* [CR]) oder Teilansprechen (*Partial Response* [PR]). Die Tumorbewertung erfolgte für die *Integrated Efficacy Analysis* (ISE) durch das IORA-Komitee (*Independent Oncologic Response Adjudication*) auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Der patientenrelevante Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ umfasst:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (unter der Behandlung aufgetretene UE; *Treatment-emergent Adverse Events* [TEAE])
 - jegliche UE
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - schwerwiegende UE (SUE [TESAE])
 - SUE mit CTCAE-Grad ≥ 3

- Behandlungsabbruch von Tabelecleucel aufgrund UE
- UE-Raten nach SOC und PT
 - UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Raten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse
 - infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion)
 - Übertragung von Infektionskrankheiten einschließlich CMV (Zytomegalievirus)
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - GvHD
 - Transplantatabstoßung
 - Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung)jeweils differenziert nach Schweregrad.

Das Kriterium „Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind“ wurde aufgrund der Patientenzahlen in den Studien nicht erfüllt.

Tabelecleucel wird aus humanen Zellprodukten gewonnen. Daher wurden in den klinischen Studienprotokollen einige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (*Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest*) sowie identifizierte und potentielle Risiken unter Therapie (*Treatment-emergent Identified and Potential Risks*) präspezifiziert und prospektiv erhoben. Diese werden im Rahmen der Analysen des vorliegenden Dossiers ergänzend berichtet.

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanter therapeutischer Effekt benannt. Und auch das IQWiG benennt im Methodenpapier Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt [20].

Operationalisierung

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1995 bis heute durchgeführt. Details zu den jeweils zugrundeliegenden MedDRA-Versionen und zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Effektunterschiede für einzelne Patientengruppen bestehen. Im vorliegenden Dossier werden die folgenden drei (Teil-) Populationen für alle im Dossier präsentierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dargestellt:

- Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation (zusammengefasst),
- Patienten nach Organtransplantation (SOT),
- Patienten nach Stammzelltransplantation (HCT).

Für die Gesamtpopulation (SOT/HCT) erfolgt eine zusätzliche Darstellung des Gesamtüberlebens und der kumulierten Sicherheitsdaten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie Erwachsene ab 18 Jahren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

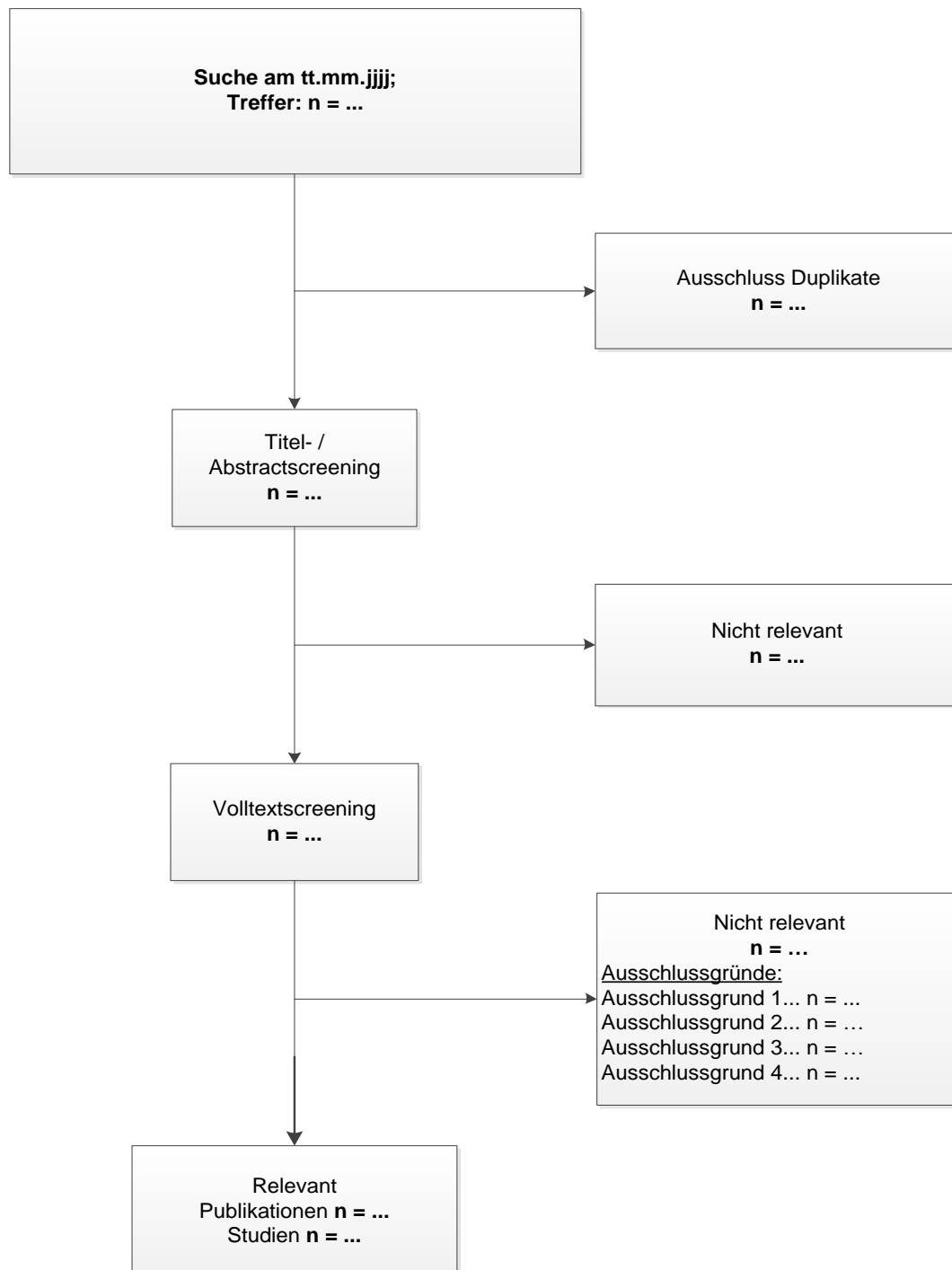


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und

welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>B: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>C: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>D: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal

Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Für das vorliegende Dossier wurde keine Recherche zu Tabelecleucel durchgeführt, da für Orphan Drugs die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen [2].

Zur Einordnung der Effektgrößen zum Gesamtüberleben aus den einarmigen Zulassungsstudien werden jedoch Daten aus zwei Quellen dargestellt:

- Eine vergleichende Studie, die auch Gegenstand des Zulassungsverfahrens war (Atara Biotherapeutics 18.10.2021).
- Ein systematischer Review, der im Auftrag des Herstellers 2022 durchgeführt wurde. Aus diesem wurden alle Studien herangezogen, die den in Tabelle 4-9 genannten Einschlusskriterien entsprechen [7].

4.3.2.3.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

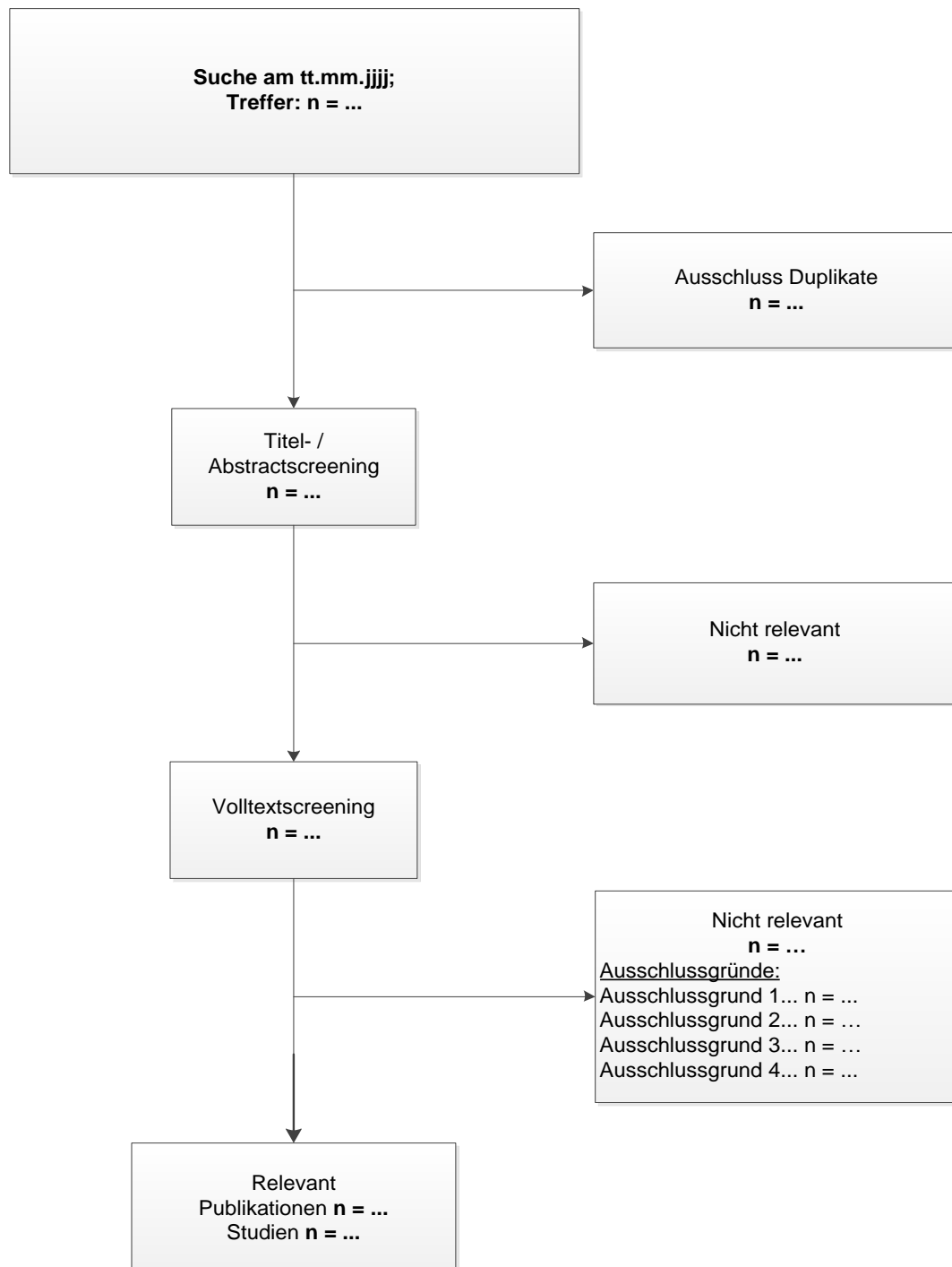


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.2 Resultierender Studienpool

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit der aktuellen Standardtherapie						
ATA129-RS002 (Chart-Review)	ja	ja	nein	ja [6]	nein	ja [4, 5]
Dobrovina et al. 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja [8]
Luo et al. 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [9]
Kazi et al. 2019	nein	nein	ja	nein	nein	ja [10]
Studien mit Tabelecleucel						
ALLELE (ATA129-EBV-302)	ja	ja	nein	ja [23]	ja NCT03394365 [24] 2017-002949-30 [25]	ja [13, 26, 27]
EBV-CTL-201	ja	ja	nein	ja [28]	ja NCT02822495 [29]	ja [30, 31]
11-130	ja	ja	ja	ja [32]	ja NCT01498484 [33]	ja [30]
95-024	ja	ja	ja	ja [34]	ja NCT00002663 [35]	ja [30]
ATA129-EAP-901	ja	ja	nein	ja [36]	ja NCT02822495 [29]	ja [31, 37]
ATA129-SPU	ja	ja	nein	ja [38]	ja [39]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Vergleichende Studie						
Vergleichende Studie	ja	ja	nein	ja [6]	nein	ja [40]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ATA129-RS002 (Chart-Review)	Retrospektive nicht interventionelle Beobachtungsstudie (Chart Review), multizentrisch, multinational	Patienten mit EBV+ PTLD nach Organtransplantation und Therapieversagen von Rituximab plus Chemotherapie oder nach Stammzelltransplantation und Therapieversagen von Rituximab	Standardtherapie als nächste systemische Therapielinie nach Rituximab bzw. Rituximab und Chemotherapie EBV+ PTLD (N=84) nach Rituximab plus Chemotherapie: SOT-R+C (N=48) nach Rituximab: HCT (N=36)	Datenbankschluss: 16.01.2021 <u>Follow-up-Dauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): SOT-R+C: n. v. HCT: 2,0 (0,1-107,1)	29 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden, Spanien) und Nordamerika (Kanada und USA) Zeitraum der Patientenrekrutierung aus Patientenakten: 01/200012/2018	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundärer Endpunkt</u> OS
Dobrovina et al. 2012	Kohorten-Studie, monozentrisch	Patienten mit EBV+ PTLD nach Stammzelltransplantation	EBV-spezifische CTL oder DLI EBV+ PTLD nach HCT und Therapieversagen von Rituximab (N=22) davon behandelt mit CTL (N=13) DLI (N=9)	<u>Behandlungsphase:</u> EBV-CTL i. v. wöchentlich über 3 Wochen oder DLI als einmalige Infusion <u>Follow-up-Dauer</u> (Median in Monaten): 80	USA 1991-2009	OS Ansprechen (CR, PR, stabile Erkrankung) Sicherheit
Luo et al. 2020	Retrospektive Studie, monozentrisch	Patienten mit EBV+ PTLD nach Stammzelltransplantation und Behandlung mit	EBV-spezifische CTL, DLI, Chemotherapie EBV+ PTLD nach	n. v.	China Peking University Institute of Hematology	OS PTLD-bedingte Mortalität Transplantations-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Rituximab	HCT und Therapieversagen von Rituximab (N=23) davon behandelt mit Chemoth. (N=1) DLI (N=8) CTL (N=8) Chemoth.+ DLI (N=3) Chemoth.+ CTL (N=1) DLI + CTL (N=2)		2010-2017	bedingte Mortalität
Kazi et al. 2019	Retrospektive Studie, monozentrisch	Empfänger von EBV-spezifischen CTL mit mehr als 6 Monaten Nach- beobachtung und Therapieversagen von Rituximab oder Rituximab und Chemotherapie	EBV-spezifische CTL insgesamt EBV ⁺ PTLD (N=48) SOT (N=20) HCT (N=28)	<u>Follow-up-Dauer</u> mehr als 6 Monate	Schottland Infusion der Zellen erfolgte in 14 Städten in UK und sechs anderen Ländern 2011-2017	OS Ansprechen (CR, PR)
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALLELE (ATA129- EBV-302)	Phase III, einarmig, offen, multizentrisch, multinational	Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach Organtransplantation und Therapie- versagen von Rituximab oder Rituximab und Chemotherapie oder nach Stammzelltrans- plantation und Therapieversagen von Rituximab	Tabelecleucel: EBV ⁺ PTLD (N=43) SOT (N=29) HCT (N=14)	<u>Überprüfung</u> <u>Bestandsverfügbar-</u> <u>keit</u> 21 Tage <u>Screeningphase</u> 28 Tage <u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruch- kriterium für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> <u>zum Überleben</u> 5 Jahre nach erster Dosis (alle 6 Monate ± 1 Monat) <u>Zwei</u> <u>Interimsanalysen:</u> 10.08.2020 05.01.2021 <u>1. Datenschnitt:</u> 07.05.2021 (Analyse für Einreichung des Zulassungsantrags) <u>2. Datenschnitt:</u> 05.11.2021 (Zusatzanalyse für	USA, Australien, Frankreich, Großbritannien seit 06/2018 laufende Studie	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundäre</u> <u>Endpunkte</u> OS Sicherheit <u>Explorative</u> <u>Endpunkte</u> EQ-5D FACT-Lym

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				EMA) <u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): Alle: 2,1 (0,03-6,5) SOT: 1,9 (0,03-6,5) HCT: 2,8 (0,2-5,7)		
EBV-CTL-201	Phase II, <i>Expanded Access</i>	Patienten mit EBV-assoziiierter Virämie oder bösartigen Erkrankungen, für die es keine anderen zugelassenen therapeutischen Optionen gibt und die nicht für die Teilnahme an klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kommen	Tabelecleucel: EBV+ PTLD (N=25) SOT (N=11) HCT (N=14)	<u>Screeningphase</u> 21 Tage <u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruchkriterium für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> 2 Jahre nach erster Dosis <u>Finaler Datenschnitt:</u> 08.09.2020 <u>Datenschnitt der Zusatzanalyse für EMA:</u> 05.11.2021 <u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]):	USA 07/2016-09/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundäre Endpunkte</u> OS Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Alle: 1,7 (0,03-10,4) SOT: 2,3 (1,2-10,4) HCT: 1,3 (0,03- 3,1)		
11-130	Phase II, einarmig, offen, monozentrisch	Patienten mit EBV+ LPD, Lymphom oder einer anderen EBV- assoziierten Erkrankung; mit einer auswertbaren Erkrankung mit erhöhten EBV-DNA- Werten; mit persistierenden oder rezidivierenden Erhöhungen der EBV-DNA nach vorangegangener Chemotherapie und/oder Rituximab- Behandlung von EBV+ LPD, die noch keine klinisch oder radiologisch auswertbare Erkrankung haben, aber ein hohes Risiko	Tabelecleucel: EBV+ PTLD (N=35) SOT (N=10) HCT (N=25)	<u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruch- kriterium für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> 1 Jahr nach erster Dosis <u>Finaler Datenschnitt:</u> 01.03.2018 <u>Datenschnitt der Zusatzanalyse für EMA:</u> 05.11.2021 <u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): Alle: 0,7 (0,03-18,5) SOT: 0,8 (0,03-7,9) HCT: 0,7 (0,3-18,5)	USA 12/2011-03/2018	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundärer Endpunkt</u> OS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		für ein Rezidiv aufweisen				
95-024	Phase I/II, einarmig, offen, monozentrisch	Immunsupprimierte Patienten mit EBV ⁺ LPD, einem Lymphom oder einer anderen EBV- assoziierten Erkrankung	EBV ⁺ PTLD (N=7) SOT (N=1) HCT (N=6)	<u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruch- kriterium für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> 1 Jahr nach erster Dosis <u>Finaler Datenschnitt:</u> 21.05.2018 <u>Datenschnitt der Zusatzanalyse für EMA:</u> 05.11.2021 <u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): Alle: 4,4 (0,4-14,5) SOT: 14,5 (14,5-14,5) HCT: 3,1 (0,4-7,9)	USA 03/1995-05/2018	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundärer Endpunkt</u> OS
ATA129- EAP-901	<i>Expanded Access-</i> Studie	Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach HCT oder SOT; EBV-Virämie bei	Tabelecleucel: EBV ⁺ PTLD (N=19) SOT (N=9) HCT (N=10)	<u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruch- kriterium für die Beendigung der	USA seit 10/2018 laufende Studie	ORR Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Immunschwäche; EBV+ LPD bei AID; EBV+ LPD bei PID; EBV+ LMS; EBV+ NPC		Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> 30 Tage nach letzter Dosis <u>Datenschnitt:</u> 05.11.2021 (Zusatzanalyse für EMA) <u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): Alle: 2,3 (0,3-12,0) SOT: 2,3 (0,5-12,0) HCT: 2,4 (0,3-3,2)		
ATA129-SPU	<i>Single Patient Use</i>	Patienten mit EBV+ Erkrankung EBV+ Malignom EBV-Virämie	Tabelecleucel: EBV+ PTLD (N=54) SOT (N=34) HCT (N=20)	<u>Behandlungsphase</u> bis ein Abbruchkriterium für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist <u>Nachbeobachtung</u> 6 Monate nach letzter Dosis <u>Datenschnitt:</u> 05.11.2021 (Zusatzanalyse für EMA)	Global seit 10/2016 laufende Studie	ORR Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Behandlungsdauer</u> (Median in Monaten [Spanne]): Alle: 1,2 (0,03-13,1) SOT: 1,8 (0,03-13,1) HCT: 0,5 (0,03-4,5)		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – vergleichende Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Vergleichende Studie	Vergleichende Analyse der einarmigen Phase-III-Zulassungsstudie ALLELE (ATA129-302) mit dem nicht interventionellen retrospektiven Chart-Review ATA129-RS002	Patienten mit EBV+ PTLD nach Organtransplantation und Therapieversagen von Rituximab und Chemotherapie oder nach Stammzelltransplantation und Therapieversagen von Rituximab	<p><u>1. Datenschnitt:</u> N=111</p> <p>Tabelecleucel-Arm: N=27</p> <p>SOT-R+C (N=13) HCT (N=14)</p> <p>Vergleichsarm: N=84</p> <p>SOT-R+C (N=48) HCT (N=36)</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> N=114</p> <p>Tabelecleucel-Arm: N=30</p> <p>SOT-R+C (N=16) HCT (N=14)</p> <p>Vergleichsarm: N=84</p> <p>SOT-R+C (N=48) HCT (N=36)</p>	<p><u>ALLELE:</u> siehe Tabelle 4-36</p> <p><u>Chart-Review:</u> siehe Tabelle 4-35</p>	<p><u>ALLELE:</u> siehe Tabelle 4-36</p> <p><u>Chart-Review:</u> siehe Tabelle 4-35</p>	OS
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie	Patienten nach SOT	Patienten nach HCT	Vorbehandlung
ATA129-RS002 (Chart-Review)	Interventionen bei Patienten nach SOT-R+C siehe Tabelle 4-51	Interventionen bei Patienten nach HCT siehe Tabelle 4-52	Rituximab (Patienten nach HCT) Rituximab plus Chemotherapie (Patienten nach SOT) <u>Anzahl vorheriger Therapien</u> 1: 55 (65,5 %) ≥2: 29 (34,5 %)
Dobrovina et al. 2012		0,2-1x 10 ⁶ unselektierte CD3 ⁺ T-Zellen (DLI)/kg als einmalige Infusion Anzahl erhaltener Infusionen 1: 8x 2: 1x 1x 10 ⁶ CD3 ⁺ EBV-CTL/kg i. v. wöchentlich über 3 Wochen Anzahl erhaltener Infusionen 1: 4x 3: 8x 9: 1x	Rituximab
Luo et al. 2020		DLI alleine oder plus Chemotherapie Dosierung: n. v. Zeit erste Verabreichung nach 1. Dosis Rituximab (Median in Tagen [Spanne]): 13 (1–111) Tage EBV-CTL alleine oder plus Chemotherapie Dosierung: n. v. Zeit erste Verabreichung nach 1. Dosis Rituximab (Median in Tagen [Spanne]): 21 (9–134) Tage	Reduktion der Immunsuppression Rituximab 375 mg/m ² in wöchentlichem Intervall bei EBV-Positivität
Kazi et al. 2019	1-2x 10 ⁶ EBV-CTL/kg KG i. v. wöchentlich über 4 Wochen	1-2x 10 ⁶ EBV-CTL/kg KG i. v. wöchentlich über 4 Wochen	Reduktion der Immunsuppression Rituximab (alle Patienten), teils zusätzlich Chemotherapie
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabelecleucel	Vergleichsarm	Algorithmus Wechsel der HLA- Restriktionen	Anzahl Restriktions- wechsel (N [%])
ALLELE (ATA129- EBV-302)	2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungs- zyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheits- ansprechen	n. a.	siehe Tabelle 4-45	0: 26 (60,5) 1: 15 (34,9) 2: 2 (4,7) 3: 0
EBV-CTL- 201	1,6-2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungs- zyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheits- ansprechen	n. a.	siehe Tabelle 4-46	0: 21 (84,0) 1: 3 (12,0) 2: 0 3: 1 (4,0)
11-130	1-2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behand- lungszyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheits- ansprechen und beobachteten Toxizitäten	n. a.	Patienten konnten wegen mangelnder Wirksamkeit der aktuellen Zelllinie oder unzureichender Verfügbarkeit zu einer anderen HLA Restriktion eines anderen Spenders wechseln	0: 30 (85,7) 1: 3 (8,6) 2: 1 (2,9) 3: 1 (2,9)
95-024	1-2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungs- zyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheits- ansprechen und beobachteten Toxizitäten	n. a.	Patienten konnten wegen mangelnder Wirksamkeit der aktuellen Zelllinie oder unzureichender Verfügbarkeit zu einer anderen HLA Restriktion eines anderen Spenders wechseln.	0: 5 (71,4) 1: 0 2: 2 (28,6) 3: 0
ATA129- EAP-901	1,6-2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und	n. a.	siehe Tabelle 4-47	0: 14 (73,7) 1: 4 (21,1) 2: 1 (5,3)

Studie	Tabelecleucel	Vergleichsarm	Algorithmus Wechsel der HLA-Restriktionen	Anzahl Restriktionswechsel (N [%])
	15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungszyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheitsansprechen			3: 0
ATA129-SPU	1,6-2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungszyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheitsansprechen	n. a.	Im Fall einer Progression wechselten die Patienten zu einer anderen HLA-Restriktion.	0: 44 (81,5) 1: 10 (18,5) 2: 0 3: 0
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – vergleichende Studie

Studie	Tabelecleucel	Vergleichsarm	Algorithmus Wechsel der HLA-Restriktionen	Anzahl Restriktionswechsel (N [%])
Vergleichende Studie	2 × 10 ⁶ Zellen/kg i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus ≥1 Behandlungszyklus; Anzahl der Zyklen in Abhängigkeit von Krankheitsansprechen	siehe Tabelle 4-52 und Tabelle 4-51 ^a	siehe Tabelle 4-45	n. v.
a: Die Patienten des Vergleichsarms entstammen dem retrospektiven Chart-Review ATA129-RS002 und wurden in der realen klinischen Praxis behandelt. Da es keine spezifischen Leitlinien oder Empfehlungen für Patienten mit EBV ⁺ PTLD gibt, die auf Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie nicht ansprechen, waren die Behandlungsschemata breit gefächert und vielfältig.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
ATA129-RS002 (Chart-Review)							
Alle	84	44,1 (3,1-73,6)	weiblich: 27 (32,1) männlich: 57 (67,9)	n. v.	abgeschlossen: 58 (69,0) zensiert: 26 (31,0)	<2 / ≥70: 15 (17,9) ≥2 / <70: 25 (29,8) n. v.: 44 (52,4)	9 (10,7)
SOT-R+C	48	44,1 (3,3-73,6)	weiblich: 14 (29,2) männlich: 34 (70,8)	n. v.	abgeschlossen: 29 (60,4) zensiert: 19 (39,6)	<2 / ≥70: 14 (29,2) ≥2 / <70: 10 (20,8) n. v.: 24 (50,0)	6 (12,5)
HCT	36	44,1 (3,1-66,2)	weiblich: 13 (36,1) männlich: 23 (63,9)	n. v.	abgeschlossen: 29 (80,6) zensiert: 7 (19,4)	<2 / ≥70: 11 (30,6) ≥2 / <70: 5 (13,9) n. v.: 20 (55,6)	3 (8,3)
Dobrovina et al. 2012							
HCT	22	n. v.	n. v.	USA: 22 (100)	abgeschlossen: 13 (59,1) zensiert: 9 (40,9)	n. v.	n. v.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien- disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
Luo et al. 2020							
HCT	23	n. v.	n. v.	China: 23 (100)	abgeschlossen: 16 (69,6) zensiert: 7 (30,4)	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2020							
Alle	48	n. v.	n. v.	n. v.	abgeschlossen: 31 (64,6) zensiert: 17 (35,4)	n. v.	n. v.
SOT	20	n. v.	n. v.	n. v.	abgeschlossen: 8 (40,0) zensiert: 12 (60,0)	n. v.	n. v.
HCT	28	n. v.	n. v.	n. v.	abgeschlossen: 23 (82,1) zensiert: 5 (17,9)	n. v.	n. v.
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren (N; Median [Spanne])	Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N; Median [Spanne])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
ALLELE (ATA129-EBV-302) – Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021								
Alle	43	48,5 (3,2-81,5)	weiblich: 19 (44,2) männlich: 24 (55,8)	USA: 36 (83,7) Australien: 5 (11,6) Frankreich: 1 (2,3) Großbritannien: 1 (2,3)	abgeschlossen: 0 laufend: 19 (44,2) abgebrochen: 24 (55,8)	ECOG 39 1,0 (0-3)	3 90,0 (40-90)	6 (14,0)
SOT	29	44,4 (6,1-81,5)	weiblich: 13 (44,8) männlich: 16 (55,2)	USA: 26 (89,7) Australien: 2 (6,9) Frankreich: 0 Großbritannien: 1 (3,4)	abgeschlossen: 0 laufend: 11 (37,9) abgebrochen: 18 (62,1)	ECOG 26 1,0 (0-3)	2 65,0 (40-90)	5 (17,2)
HCT	14	51,9 (3,2-73,2)	weiblich: 6 (42,9) männlich: 8 (57,1)	USA: 10 (71,4) Australien: 3 (21,4) Frankreich: 1 (7,1) Großbritannien: 0	abgeschlossen: 0 laufend: 8 (57,1) abgebrochen: 6 (42,9)	ECOG 13 1,0 (0-3)	1 90,0 (90-90)	1 (7,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren (N; Median [Spanne])	Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N; Median [Spanne])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
EBV-CTL-201- Datenschnitt zum 08.09.2020, Zusatzanalysen für EMA vom 01.10.2021 und 27.06.2022								
Alle	25	36,0 (2-74)	weiblich: 13 (52,0) männlich: 12 (48,0)	USA: 25 (100,0)	abgeschlossen: 9 (36,0) abgebrochen: 16 (64,0)	ECOG 20 1,0 (0-4)	5 60,0 (20-90)	6 (24,0)
SOT	11	28,0 (7-66)	weiblich: 6 (54,5) männlich: 5 (45,5)	USA: 11 (100,0)	abgeschlossen: 6 (54,5) abgebrochen: 5 (45,5)	ECOG 8 1,0 (0-3)	4 90,0 (20-90)	4 (36,4)
HCT	14	46,0 (2-74)	weiblich: 7 (50,0) männlich: 7 (50,0)	USA: 14 (100,0)	abgeschlossen: 3 (21,4) abgebrochen: 11 (78,6)	ECOG 12 1,5 (0-4)	2 55,0 (50-60)	2 (14,3)
11-130 - Datenschnitt zum 01.03.2018, Zusatzanalysen für EMA vom 01.10.2021 und 27.06.2022								
Alle	35	25,3 (5-77)	weiblich: 18 (51,4) männlich: 17 (48,6)	USA: 35 (100,0)	abgeschlossen: 14 (40,0) abgebrochen: 21 (60,0)	Karnofsky 30 65,0 (30-100)	5 40,0 (40-80)	9 (25,7)
SOT	10	22,0 (9-77)	weiblich: 7 (70,0) männlich: 3 (30,0)	USA: 10 (100,0)	abgeschlossen: 3 (30,0) abgebrochen: 7 (70,0)	Karnofsky 7 60,0 (40-90)	3 40,0 (40-70)	4 (40,0)
HCT	25	28,3 (5-74)	weiblich: 11 (44,0) männlich: 14 (56,0)	USA: 25 (100,0)	abgeschlossen: 11 (44,0) abgebrochen: 14 (56,0)	Karnofsky 23 70,0 (30-100)	2 60,0 (40-80)	5 (20,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren (N; Median [Spanne])	Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N; Median [Spanne])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
95-024 - Datenschnitt zum 21.05.2018, Zusatzanalysen für EMA vom 01.10.2021 und 27.06.2022								
Alle	7	11,5 (6-63)	weiblich: 4 (57,1) männlich: 3 (42,9)	USA: 7 (100,0)	abgeschlossen: 2 (28,6) abgebrochen: 5 (71,4)	n. v.	n. v.	5 (71,4)
SOT	1	6,0 (6-6)	weiblich: 1 (100) männlich: 0	USA: 1 (100,0)	abgeschlossen: 0 abgebrochen: 1 (100)	n. v.	n. v.	1 (100)
HCT	6	14,4 (7-63)	weiblich: 3 (50,0) männlich: 3 (50,0)	USA: 6 (100,0)	abgeschlossen: 2 (33,3) abgebrochen: 4 (66,7)	n. v.	n. v.	4 (66,7)
ATA129-EAP-901 - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021								
Alle	19	28,0 (2-78)	weiblich: 8 (42,1) männlich: 11 (57,9)	USA: 19 (100,0)	abgeschlossen: 8 (42,1) laufend: 0 abgebrochen: 11 (57,9)	n. v.	n. v.	3 (15,8)
SOT	9	25,0 (2-67)	weiblich: 7 (77,8) männlich: 2 (22,2)	USA: 9 (100,0)	abgeschlossen: 3 (33,3) laufend: 0 abgebrochen: 6 (66,7)	n. v.	n. v.	2 (22,2)
HCT	10	45,5 (17-78)	weiblich: 1 (10,0)	USA: 10 (100,0)	abgeschlossen: 5 (50,0)	n. v.	n. v.	1 (10,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren (N; Median [Spanne])	Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N; Median [Spanne])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
			männlich: 9 (90,0)		laufend: 0 abgebrochen: 5 (50,0)			
ATA129-SPU - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021								
Alle	54	43,0 (2-76)	weiblich: 30 (55,6) männlich: 24 (44,4)	Global: 54 (100,0)	abgeschlossen: 12 (22,2) laufend: 6 (11,1) abgebrochen: 36 (66,7)	n. v.	n. v.	12 (22,2)
SOT	34	43,0 (3-75)	weiblich: 20 (58,8) männlich: 14 (41,2)	Europa: 34 (100,0)	abgeschlossen: 8 (23,5) laufend: 6 (17,6) abgebrochen: 20 (58,8)	n. v.	n. v.	6 (17,6)
HCT	20	41,0 (2-76)	weiblich: 10 (50,0) männlich: 10 (50,0)	Europa: 20 (100,0)	abgeschlossen: 4 (20,0) laufend: 0 abgebrochen: 16 (80,0)	n. v.	n. v.	6 (30,0)
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – vergleichende Studie

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
Vergleichende Studie – Datenschnitt zum 07.05.2021							
Alle	111						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	27	42,4 (3,2-81,5)	weiblich: 13 (48,1) männlich: 14 (51,9)	n. v.	abgeschlossen: 11 (40,7) zensiert: 16 (59,3)	<2 / ≥70: 18 (66,7) ≥2 / <70: 9 (33,3) n. v.: 0	3 (11,1)
<i>ATA129-RS002 (Chart-Review)</i>	84	44,1 (3,1-73,6)	weiblich: 27 (32,1) männlich: 57 (67,9)	n. v.	abgeschlossen: 58 (69,0) zensiert: 26 (31,0)	<2 / ≥70: 15 (17,9) ≥2 / <70: 25 (29,8) n. v.: 44 (52,4)	9 (10,7)
SOT-R+C	61						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	13	37,2 (16,7-81,5)	weiblich: 7 (53,8) männlich: 6 (46,2)	n. v.	abgeschlossen: 7 (53,8) zensiert: 6 (46,2)	<2 / ≥70: 6 (46,2) ≥2 / <70: 6 (46,2) n. v.: 1 (7,7)	2 (15,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien- disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥ 16 Jahren Lansky-Score bei Patienten < 16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten < 18 Jahren (N [%])
<i>ATA129- RS002</i> <i>(Chart- Review)</i>	48	44,1 (3,3-73,6)	weiblich: 14 (29,2) männlich: 34 (70,8)	n. v.	abgeschlossen: 29 (60,4) zensiert: 19 (39,6)	$< 2 / \geq 70$: 14 (29,2) $\geq 2 / < 70$: 10 (20,8) n. v.: 24 (50,0)	6 (12,5)
HCT <i>ALLELE</i> <i>(ATA129- EBV-302)</i>	50 14	51,9 (3,2-73,2)	weiblich: 6 (42,9) männlich: 8 (57,1)	n. v.	abgeschlossen: 4 (28,6) zensiert: 10 (71,4)	$< 2 / \geq 70$: 11 (78,6) $\geq 2 / < 70$: 3 (21,4) n. v.: 0	1 (7,1)
<i>ATA129- RS002</i> <i>(Chart- Review)</i>	36	44,1 (3,1-66,2)	weiblich: 13 (36,1) männlich: 23 (63,9)	n. v.	abgeschlossen: 29 (80,6) zensiert: 7 (19,4)	$< 2 / \geq 70$: 11 (30,6) $\geq 2 / < 70$: 5 (13,9) n. v.: 20 (55,6)	3 (8,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
Vergleichende Studie – Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021							
Alle	114						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	30	41,8 (3,2-81,5)	weiblich: 15 (50,0) männlich: 15 (50,0)	n. v.	abgeschlossen: 11 (36,7) zensiert: 19 (63,3)	<2 / ≥70: 21 (70,0) ≥2 / <70: 9 (30,0) n. v.: 0	3 (10,0)
<i>ATA129-RS002 (Chart-Review)</i>	84	44,1 (3,1-73,6)	weiblich: 27 (32,1) männlich: 57 (67,9)	n. v.	abgeschlossen: 58 (69,0) zensiert: 26 (31,0)	<2 / ≥70: 15 (17,9) ≥2 / <70: 25 (29,8) n. v.: 44 (52,4)	9 (10,7)
SOT-R+C	64						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	16	39,2 (16,7-81,5)	weiblich: 9 (56,3) männlich: 7 (43,8)	n. v.	abgeschlossen: 7 (43,8) zensiert: 9 (56,3)	<2 / ≥70: 9 (56,3) ≥2 / <70: 6 (37,5) n. v.: 1 (6,3)	2 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
ATA129-RS002 (Chart-Review)	48	44,1 (3,3-73,6)	weiblich: 14 (29,2) männlich: 34 (70,8)	n. v.	abgeschlossen: 29 (60,4) zensiert: 19 (39,6)	<2 / ≥70: 14 (29,2) ≥2 / <70: 10 (20,8) n. v.: 24 (50,0)	6 (12,5)
HCT ALLELE (ATA129-EBV-302)	50 14	51,9 (3,2-73,2)	weiblich: 6 (42,9) männlich: 8 (57,1)	n. v.	abgeschlossen: 4 (28,6) zensiert: 10 (71,4)	<2 / ≥70: 11 (78,6) ≥2 / <70: 3 (21,4) n. v.: 0	1 (7,1)
ATA129-RS002 (Chart-Review)	36	44,1 (3,1-66,2)	weiblich: 13 (36,1) männlich: 23 (63,9)	n. v.	abgeschlossen: 29 (80,6) zensiert: 7 (19,4)	<2 / ≥70: 11 (30,6) ≥2 / <70: 5 (13,9) n. v.: 20 (55,6)	3 (8,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien-disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
Vergleichende Studie – Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010							
Alle	85						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	30	41,8 (3,2-81,5)	weiblich: 15 (50,0) männlich: 15 (50,0)	n. v.	abgeschlossen: 11 (36,7) zensiert: 19 (63,3)	<2 / ≥70: 21 (70,0) ≥2 / <70: 9 (30,0) n. v.: 0	3 (10,0)
<i>ATA129-RS002 (Chart-Review)</i>	55	44,1 (3,3-73,6)	weiblich: 22 (40,0) männlich: 33 (60,0)	n. v.	abgeschlossen: 36 (65,5) zensiert: 19 (34,5)	<2 / ≥70: 12 (21,8) ≥2 / <70: 15 (27,3) n. v.: 28 (50,9)	3 (5,5)
SOT-R+C	44						
<i>ALLELE (ATA129-EBV-302)</i>	16	39,2 (16,7-81,5)	weiblich: 9 (56,3) männlich: 7 (43,8)	n. v.	abgeschlossen: 7 (43,8) zensiert: 9 (56,3)	<2 / ≥70: 9 (56,3) ≥2 / <70: 6 (37,5) n. v.: 1 (6,3)	2 (12,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre; Median [Spanne])	Geschlecht (N [%])	Region (N [%])	Studien- disposition (N [%])	ECOG-Status / Karnofsky-Index bei Patienten ≥16 Jahren Lansky-Score bei Patienten <16 Jahren (N [%])	Anteil Patienten <18 Jahren (N [%])
ATA129- RS002 <i>(Chart- Review)</i>	28	46,6 (3,3-73,6)	weiblich: 11 (39,3) männlich: 17 (60,7)	n. v.	abgeschlossen: 16 (57,1) zensiert: 12 (42,9)	<2 / ≥70: 7 (25,0) ≥2 / <70: 7 (25,0) n. v.: 14 (50,0)	2 (7,1)
HCT ALLELE <i>(ATA129- EBV-302)</i>	41 14	 51,9 (3,2-73,2)	 weiblich: 6 (42,9) männlich: 8 (57,1)	n. v.	 abgeschlossen: 4 (28,6) zensiert: 10 (71,4)	 <2 / ≥70: 11 (78,6) ≥2 / <70: 3 (21,4) n. v.: 0	 1 (7,1)
ATA129- RS002 <i>(Chart- Review)</i>	27	44,1 (3,1-66,2) 44,0 (10,3-66,2)	weiblich: 11 (40,7) männlich: 16 (59,3)	n. v.	abgeschlossen: 20 (74,1) zensiert: 7 (25,9)	<2 / ≥70: 8 (29,6) ≥2 / <70: 5 (18,5) n. v.: 14 (51,9)	1 (3,7)

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Im vorliegenden Dossier werden als Studien mit der ZVT die Studie ATA129-RS002 (Chart-Review), welche als Bestandteil der vergleichenden Analyse zulassungsrelevant war, sowie drei aus dem systematischen Review [7] identifizierte Studien, die den Einschlusskriterien gemäß Tabelle 4-9 entsprechen, berichtet.

Im systematischen Review waren insgesamt 11 Studien identifiziert worden, welche die Zulassungsindikation von Tabelecleucel abbildeten [4, 5, 8–10, 27, 41–45]. Drei dieser Publikationen waren jedoch Studien zu Tabelecleucel [27, 44, 45]. In drei Literaturstellen wurden keine verwendbaren Daten zum Gesamtüberleben berichtet [41–43]. Zwei weitere Publikationen berichteten Ergebnisse des Chart-Reviews, schlossen dabei jedoch auch Patienten ein, die keine Folgetherapie erhalten hatten, sondern zeitnah nach Nichtansprechen oder Rückfall verstorben waren [4, 5].

ATA129-RS002 (Chart-Review)

Primäres Ziel der Studie ATA129-RS002 war die Bestimmung der ORR einer Folgetherapie nach einem Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie bei SOT-Patienten bzw. unter Behandlung mit Rituximab bei HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD. Sekundäres Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit gemessen am Gesamtüberleben. Explorative Ziele waren die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs von EBV⁺ PTLD nach Organtransplantation oder Stammzelltransplantation einschließlich Patientencharakteristik, Behandlungsmustern und Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen.

Im Rahmen der Studie ATA129-RS002 wurden insgesamt 167 Patienten mit EBV⁺ PTLD dokumentiert. Davon hatten 86 Patienten zuvor eine SOT und Rituximab plus Chemotherapie sowie 81 Patienten eine HCT und Rituximab erhalten. Insgesamt 84 Patienten (48 aus der SOT-Kohorte und 36 aus der HCT-Kohorte) hatten eine weitere systemische Therapie erhalten; diese Patienten bildeten den externen Kontrollarm für die vergleichende Studie.

Die detaillierte Beschreibung der Studie ATA129-RS002 (Chart-Review) erfolgt weiter unten im Abschnitt zur Beschreibung der vergleichenden Analyse zur Studie ALLELE (ATA129-EBV-302); siehe Vergleichende Studie.

Dobrovina et al. 2012

In der Publikation *Dobrovina et al. 2012* werden die Erfahrungen eines einzelnen Zentrums mit Patienten unter Behandlung mit HLA-kompatiblen Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI), HLA-kompatiblen oder HLA-disparaten EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (EBV-CTL) oder beidem bei Vorliegen einer mittels Biopsie nachgewiesenen EBV⁺ PTLD nach allogener Stammzelltransplantation berichtet. Im Rahmen der Kohortenstudie wurden Charakteristika der Erkrankung und Daten zur vorherigen Behandlung der Patienten und der primär verabreichten Zelltherapie erhoben sowie die klinischen Ergebnisse hinsichtlich Ansprechens des Tumors oder Fortschreitens der Krankheit untersucht. Ferner wurden das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt sowie Daten zur Sicherheit erhoben.

Die Studie lief über 18 Jahre, die Nachbeobachtungszeit über alle Patienten lag zum Zeitpunkt der Publikationseinreichung im Median bei 80 Monaten.

Insgesamt erhielten 49 Patienten am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York/USA zwischen den Jahren 1991 und 2009 entweder DLI alleine (N=27) oder EBV-CTL alleine (N=17) oder beides (N=3 DLI infolge EBV-CTL; N=2 EBV-CTL infolge DLI) zur Behandlung einer EBV⁺ PTLD nach allogener HCT. Zweiundzwanzig Patienten (44,9 %) hatten vor Verabreichung der T-Zell-Therapie Rituximab erhalten.

Zur Behandlung erhielten die Patienten entweder 0,2-1x 10⁶ unselektierte CD3⁺ T-Zellen/kg als einmalige Infusion oder 1x 10⁶ CD3⁺ EBV-CTL/kg i. v. wöchentlich über 3 Wochen verabreicht. Über alle Patienten hinweg betrachtet unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant in zwei Punkten: (1) das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Behandlung betrug in der DLI-Gruppe 33 Jahre gegenüber 13 Jahren in der EBV-CTL-Gruppe (p=0,01), und (2) die DLI-Gruppe setzte sich überwiegend aus Empfängern von HLA-kompatiblen Transplantaten (90 %) zusammen, während die EBV-CTL-Gruppe hauptsächlich aus Patienten bestand, die HLA-disparate Transplantate erhalten hatten (68 %; p<0,03), für die bei einer Behandlung mit unselektierten DLI ein hohes Risiko für eine schwere GvHD bestanden hätte. Ferner hatten die mit DLI behandelten Patienten vor der Zelltherapie etwas weniger häufig Rituximab erhalten. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts oder der Anzahl der von der Krankheit betroffenen Stellen.

Insgesamt erhielten 9 der 22 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT und Versagen von Rituximab (40,9 %) eine Behandlung mit DLI sowie 13 Patienten (59,1%) EBV-CTL (Tabelle 4-35). In der Gruppe der Patienten mit DLI hatten 8 Patienten eine T-Zell-Infusion erhalten sowie ein Patient zwei Infusionen (Tabelle 4-38). In der mit EBV-CTL behandelten Gruppe hatten 4 Patienten eine Infusion erhalten, 8 Patienten drei Infusionen sowie 1 Patient insgesamt neun Infusionen.

Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung, dem Schweregrad der Erkrankung, dem Anteil pädiatrischer Patienten (<18 Jahre) sowie zur Anzahl an Restriktionswechslern (u. a. zum Algorithmus des Restriktionswechsels) sind der Publikation für die 22 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT nicht zu entnehmen (Tabelle 4-38 und Tabelle 4-41).

Luo et al. 2020

Die Publikation *Luo et al. 2020* berichtet die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zur Ermittlung der für eine haploidentische Stammzellentransplantation spezifischen Prädiktoren für die EBV⁺ PTLD-Prognose. Eine haploidentische Transplantation ist eine Form der allogenen Transplantation, wobei gesunde, blutbildende Zellen eines zur Hälfte übereinstimmenden Spenders verwendet werden, um die kranken Zellen zu ersetzen; der Spender ist in der Regel ein Familienmitglied.

Im Rahmen der Studie wurde neben der PTLD- und transplantationsbedingten Mortalität das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Die PTLD-bedingte Mortalität (PRM) wurde dabei als Tod aufgrund einer unkontrollierten PTLD direkt betrachtet. Die transplantationsbedingte Mortalität (TRM) war als Tod aufgrund von Transplantationskomplikationen, einschließlich PTLD und Infektionen, definiert. Auf Grundlage des prognostischen Indexes für PTLD nach HCT [43] wurden für jeden Patienten die Prognosescores für PRM und Gesamtüberleben berechnet.

Die Studie lief über 7 Jahre, die Follow-up-Dauer betrug über alle Patienten der Studie im Median 365 (54–2.659) Tage.

Insgesamt wurden 2.571 Patienten konsekutiv nach Erhalt einer haploidentische Stammzellentransplantation zwischen den Jahren 2010 und 2017 am *Peking University Institute of Hematology*, China behandelt. Von diesen wurden 70 Patienten, die infolge einer PTLD eine Therapie mit Rituximab als Erstlinientherapie erhalten hatten, in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Die Gesamthäufigkeit der EBV-bedingten PTLD betrug 3,1 %. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation lag im Median bei 26 (3–58) Jahren; die Zeit von der HCT bis zum Auftreten der EBV⁺ PTLD betrug im Median 55 (31–733) Tage. Von den mit Rituximab behandelten 70 Patienten erreichten 48 (68,6 %) Patienten eine komplette Remission ohne Zweitlinientherapie.

Von den in die Analyse eingeschlossenen Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT erhielten 23 (32,9 %) Patienten eine Zweitlinientherapie mit DLI, EBV-spezifischen CTL und/oder Chemotherapie in Kombination (Tabelle 4-35). Jeweils 8 (34,8 %) der 23 Patienten erhielten nur DLI oder CTL und 1 (4,3 %) Patient ausschließlich eine Chemotherapie; 2 (8,7 %) Patienten erhielten DLI und CTL kombiniert sowie 1 (4,3 %) Patient eine Kombination aus Chemotherapie + DLI und 3 (13,0 %) Patienten eine Kombination aus Chemotherapie + CTL.

Die Zeit bis zur ersten Verabreichung der Zweitlinientherapie nach der ersten Rituximab-Dosis betrug im Median 13 (1-111) Tage für DLI und 21 (9-134) Tage für CTL. Alle 8 Patienten, die nur CTL als Folgebehandlung erhalten hatten, überlebten die PTLD. Nach Versagen von Rituximaben ergab weder eine DLI-Behandlung allein noch die kombinierte

DLI-Behandlung eine bessere PRM und TRM oder ein besseres Gesamtüberleben für diese Patienten. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen und der mangelnden statistischen Aussagekraft wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung, dem Schweregrad der Erkrankung, dem Anteil pädiatrischer Patienten (<18 Jahre) sowie zur Anzahl an Restriktionswechseln (u. a. zum Algorithmus des Restriktionswechsels) sind der Publikation für die 23 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT nicht zu entnehmen (Tabelle 4-38 und Tabelle 4-41).

Kazi et al. 2019

In der Studie von *Kazi et al.* 2019 wurden Patienten mit EBV⁺ PTLD nach Organtransplantation oder Stammzelltransplantation und Therapieversagen konventioneller Therapien oder die ungeeignet für eine Chemotherapie waren nach Erhalt EBV-spezifischer CTL als Zweitlinientherapie retrospektiv analysiert. Die Daten wurden monozentrisch an einer Zelldatenbank in Schottland im Zeitraum zwischen 2011 und 2017 erhoben und die Ergebnisse zum Ansprechen (CR, PR) und Gesamtüberleben dieser schwer zu behandelnden Patientengruppe berichtet.

Die EBV-spezifische CTL-Bank war im Jahr 2011 durch die schottischen Behörden zugelassen worden. Geht eine Anfrage für benötigte CTL ein, so werden unter anderem die humanen Leukozytenantigene (HLA) des Patienten und Spenders abgeglichen. Generell wird kein Locus bevorzugt, obwohl CTL mit Übereinstimmungen bei HLA Klasse I und II bevorzugt werden. Die Zellen, ausreichend für vier Dosen von 1-2x 10⁶/kg Körpergewicht (Tabelle 4-38), werden in Stickstoff kryolagernd für vier Infusionen, die in wöchentlichen Abständen erfolgen, geliefert.

Bis Ende 2017 wurden 132 Anträge auf HLA-Abgleich bearbeitet und 61 Zuweisungsprüfungen abgeschlossen. In 69 Fällen wurden Zellen ausgegeben: 3 Patienten wurden nicht infundiert (zwei starben vor der Behandlung, und eine Ausgabe wurde als Reservetherapie nach der Transplantation vorgehalten), zwei Patienten erhielten eine zweite Infusion von anderen Spendern. So erhielten 64 Patienten Zellen.

Die Zellen wurden in 14 britischen Städten und in sechs weiteren Ländern infundiert. Obwohl CTL innerhalb weniger Tage verfügbar waren, dauerte es im Median 18 (1-198) Tage vom ersten Kontakt bis zur Ausgabe. Der häufigste Grund für die Verzögerung war die Administration der Finanzierung.

Insgesamt 59 Empfänger der Studie hatten eine Nachbeobachtungszeit von mehr als sechs Monaten. 34 (57,6 %) dieser Patienten waren männlich und 25 (42,4 %) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 31 (1-82) Jahre.

Achtundvierzig Patienten hatten eine Transplantation erhalten, davon 20 Patienten eine SOT und 28 eine HCT (Tabelle 4-35). Alle HCT-Patienten hatten ein Transplantat von einem nicht verwandten Spender erhalten. Bei den SOT handelte es sich um Nieren (N=10), Leber (N=3), Herz (N=2), Darm (N=1), Leber, Dünndarm und Bauchspeicheldrüse (N=1), Leber und Niere

(N=1), Niere und Bauchspeicheldrüse (N=1), Herz und Niere (N=1). Von den elf nicht transplantierten Patienten wiesen fünf Patienten angeborene Immundefekte auf, und vier erhielten immunsuppressive Medikamente (zwei wegen akuter lymphatischer Leukämie, je 1 Patient wegen Morbus Crohn und systemischem Lupus erythematoses). Ein Patient hatte ein EBV-positives natürliches Killer-/T-Zell-Lymphom und ein Patient ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom älterer Menschen. Ferner lag ein relativ hoher Anteil an Patienten mit ZNS-Erkrankung (24/59 Patienten, 41 %) vor.

Bei allen Patienten wurde die Immunsuppression nach Möglichkeit reduziert. Alle Patienten hatten zuvor Rituximab erhalten und 18 Patienten eine zusätzliche Chemotherapie. Somit wurden CTL hauptsächlich bei Patienten eingesetzt, deren Erkrankung auf eine Reduzierung der Immunsuppression und Rituximab-Infusionen refraktär war, und dabei meist bei Patienten, die als nicht fit genug für eine Chemotherapie angesehen wurden.

Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung, dem Schweregrad der Erkrankung, dem Anteil pädiatrischer Patienten (<18 Jahre) sowie zur Anzahl an Restriktionswechslern (u. a. zum Algorithmus des Restriktionswechsels) sind der Publikation für die 48 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT und HCT nicht zu entnehmen (Tabelle 4-38 und Tabelle 4-41).

Studien mit Tabelecleucel

Im vorliegenden Dossier werden die sechs Zulassungsstudien sowie eine vergleichende Analyse mit Tabelecleucel berichtet, die ebenfalls Teil des Zulassungsantrags war. Bei vier Studien handelt es sich um Phase-III- (ALLELE [ATA129-EBV-302]) beziehungsweise Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201, 11-130, 95-024). Zwei Studien laufen im Rahmen von *Expanded-Access*- (ATA129-EAP-901) bzw. *Single Patient Use*-Programmen (ATA129-SPU). Die Studien wurden in den USA (EBV-CTL-201, 11-130, 95-024, ATA129-EAP-901), Europa (ATA129-SPU) bzw. USA und Europa (ALLELE [ATA129-EBV-302]) durchgeführt.

Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die ORR berichtet, für die Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU (beide Härtefallprogramme) zusätzlich Sicherheitsendpunkte. Das Gesamtüberleben und die Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen sekundärer Endpunkte für die Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 erfasst. Weitere Details sind in Tabelle 4-36 aufgeführt.

Sämtliche oben genannten Studien berichten die Ergebnisse einer Behandlung mit Tabelecleucel bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit EBV⁺ PTLD-Patienten in einem Alter zwischen 2 und 81,5 Jahren nach SOT oder HCT. Insgesamt flossen 183 Patienten in die Analysen ein, von denen 41 Patienten (22,4 %) unter 18 Jahre alt waren. Der Anteil an Kindern im Alter zwischen ≥ 6 und <12 Jahren an allen pädiatrischen Patienten betrug 39,0 % (16/41 Patienten). Weitere Details zu Alter, Geschlechterverteilung, ECOG-Status und Lansky-Score der eingeschlossenen Patienten zu Baseline sowie Zeitraum zwischen Diagnose und Therapie sind Tabelle 4-39 zu entnehmen. Der Baselinewert ist dabei der letzte vorhandene Messwert vor der ersten Dosis Tabelecleucel [46].

Die Patienten erhielten in allen Studien an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus eine Dosis Tabelecleucel und wurden in den folgenden drei Wochen der jeweils 35-tägigen Zyklen nachbeobachtet. Details zum weiteren Prozedere sind in Tabelle 4-45 bis Tabelle 4-47 beschrieben.

Für die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) waren zwei Interimsanalysen für die SOT-Kohorte geplant (bei N=15 und N=21 Patienten) und wurden zum 10.08.2020 sowie 05.01.2021 durchgeführt [12]. Für die HCT-Kohorte war generell keine formelle Zwischenanalyse geplant, wobei im Rahmen der Zwischenanalysen für die SOT-Kohorte auch die Daten der HCT-Kohorte analysiert wurden. Für alle anderen Studien waren a priori keine Interimsanalysen geplant. Im Fall der abgeschlossenen Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 wurden zum Studienende jeweils die finalen Analysen durchgeführt mit Datenschnitt zum 08.09.2020 (EBV-CTL-201), 01.03.2018 (11-130) und 21.05.2018 (95-024).

Für die Einreichung des Zulassungsantrags wurden die Daten der sechs Studien in einer *Integrated Summary of Safety* (ISS; 13.10.2021) synoptisch dargestellt und teils gepoolt. Die *Integrated Summary of Efficacy* (ISE; 01.10.2021) enthält lediglich Daten zu den klinischen Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024.

Im Rahmen der Antworten auf die „*Day 120* Committee for Advanced Therapies (CAT) List of Questions*“ wurden für die zum jetzigen Zeitpunkt noch laufenden Studien (ALLELE [ATA129-EBV-302], ATA129-EAP-901, ATA129-SPU) Datenschnitte zum 05.11.2021 erstellt. In die ISS vom 27.06.2022 wurden auch die bereits abgeschlossenen Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 integriert. Die ISE stellt nur Daten der Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU dar.

In den Studien EBV-CTL-201, 95-024, ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU waren einige verabreichte Chargen (aus Prozessversion 1 [PV1]) mit erheblicher Variabilität hergestellt worden (z. B. infolge einer erneuten Vergrößerung einer zuvor hergestellten Arzneimittelcharge, Verwendung von aus Patienten gewonnenem Ausgangsmaterial) und galten daher als nicht repräsentativ für Tabelecleucel. Darüber hinaus fehlt bei einigen der PV1-Chargen die entsprechend verifizierbare Dokumentation. Infolgedessen waren die Daten der Patienten, die eine nicht repräsentative Charge erhalten hatten, in den Studienberichten zu den Härtefallprogrammen ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU aus dem *Full Analysis Set* (FAS) ausgeschlossen worden. In Absprache mit der EMA erfolgte für ISE und ISS auch eine Herausnahme entsprechender Chargen für die Studien EBV-CTL-201 und 95-024.

Im vorliegenden Dossier werden für alle oben genannten Studien die Daten aus repräsentativen Tabelecleucel-Produktchargen der aktuellen Datenschnitte berichtet.

Für die Studie ALLELE war bereits a priori eine unabhängige radiologische Bewertung sowie eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA) ergänzend zur Bewertung durch den Prüfarzt vorgesehen. Sowohl für die supportiven Studien als auch die Härtefallprogramme wurden entsprechende Auswertungen post hoc durchgeführt.

Daraus resultieren grundsätzlich zwei Analysesets:

Das FAS besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis von Tabelecleucel erhielten. Das IORA Evaluable Set umfasst alle Patienten der FAS, für die eine IORA-Bewertung nach der Baselineerhebung vorliegt. Mit Ausnahme der ORR-Evaluation basierten alle Analysen auf dem FAS.

Für das vorliegende Dossier wurden einheitlich die Auswertungen des FAS herangezogen. Für die ORR-Evaluation wird eine Auswertung berichtet, welche die IORA-bestätigten Responder auf das gesamte FAS-Set bezieht.

Grundlage der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten waren primär die in Tabelle 4-44 grün eingefärbten Dokumente.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Synopse der Studienauswertungen und Datenschnitte

	ALLELE (ATA129-EBV-302) laufend	EBV-CTL-201 finaler Datenschnitt: 08.09.2020	11-130 finaler Datenschnitt: 01.03.2018	95-024 finaler Datenschnitt: 21.05.2018	ATA129-EAP-901 laufend	ATA129-SPU laufend
CSR mit finalen oder Interimsanalysen	Datenschnitt: 07.05.2021	alle Chargen enthalten		alle Chargen enthalten	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen
Demographie (ISS 13.10.2021)	Datenschnitt: 07.05.2021	nur repräsentative Chargen		nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen
Wirksamkeit (ISE 01.10.2021)	Datenschnitt: 07.05.2021	nur repräsentative Chargen		nur repräsentative Chargen		
Sicherheit (ISS 13.10.2021)	Datenschnitt: 07.05.2021	nur repräsentative Chargen		nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 02.07.2021; nur repräsentative Chargen
Demographie (ISS 27.06.2022)	Datenschnitt: 05.11.2021	nur repräsentative Chargen		nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen
Wirksamkeit (ISE [TFLs_ALLELE] 21.06.2022)	Datenschnitt: 05.11.2021				Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen
Sicherheit (ISS 27.06.2022)	Datenschnitt: 05.11.2021	nur repräsentative Chargen		nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen	Datenschnitt: 05.11.2021; nur repräsentative Chargen

Grüne Zelle: Quellen für die Datenextraktion

Hellgrüne Zelle: aktuellste Daten berichtet

Rote Zelle: Daten berichtet, aber nicht aktuell

Keine Farbe: keine Daten zur Studie berichtet

Die Datei „TFLs_ALLELE“ trägt die Überschrift „Integrated Summary of Efficacy – Appendix“, enthält jedoch nur die Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU und berichtet zudem auch Sicherheitsdaten.

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

ALLELE (ATA129-EBV-302)

Die Zulassungsstudie ALLELE (ATA129-EBV-302) ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT und Versagen von Rituximab oder nach SOT und Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie. Die Patientenpopulationen SOC und HCT wurden separat analysiert und dargestellt (Abbildung 4).

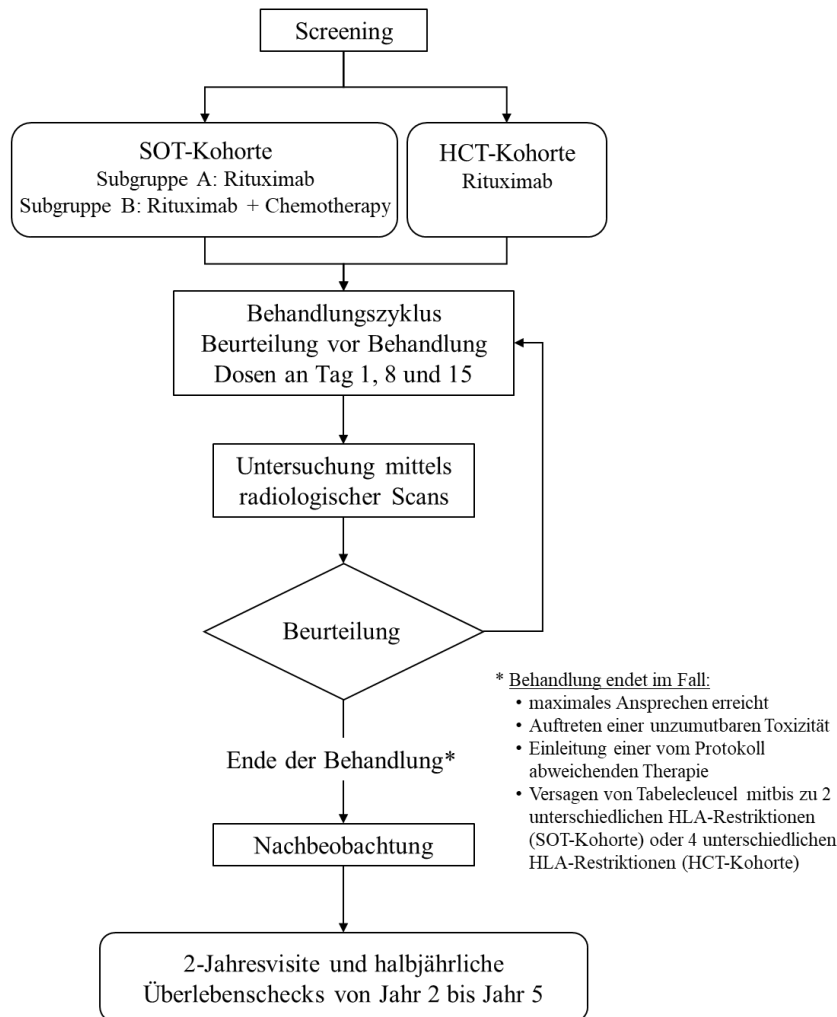


Abbildung 4: Studiendesign ALLELE (ATA129-EBV-302)

Die Studie startete im Juni 2018 und sieht eine fünfjährige Beobachtungszeit vor. Neben zwei a priori geplanten Interimsanalysen wurde zum 07.05.2021 ein Datenschnitt für die Einreichung des Zulassungsantrags analysiert. Ein weiterer Datenschnitt zum 05.11.2021 wurde der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt. Der finale Studienreport soll der EMA im Dezember 2027 vorgelegt werden. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts, der auch im vorliegenden Dossier berichtet wird, waren 43 Patienten in die laufende Studie eingeschlossen, davon 29 Patienten mit SOT und 14 Patienten mit HCT. Alle 43 Patienten erhielten die Studienmedikation und bildeten das FAS. Die Geschlechter waren ausgeglichen vertreten, das mittlere Alter lag bei 45,6 Jahren. Die meisten Patienten waren weiß (83,7 %)

und ohne lateinamerikanischen Hintergrund (81,4 %). Der ECOG-Status zu Baseline betrug bei den ≥ 16 -Jährigen im Median 1,0, der Lansky-Score der < 16 -Jährigen lag im Median bei 90,0 (Tabelle 4-41). Das Krankheitsrisiko der Patienten - klassifiziert mittels PTLD-adaptiertem Prognoseindex (basierend auf Alter, ECOG-Status und Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel) - wurde bei 42,5 % der ≥ 16 -Jährigen (SOT-Kohorte 40,7 %, HCT-Kohorte 46,2 %) sowie 45,9 % der ≥ 18 -Jährigen (SOT-Kohorte 45,8 %, HCT-Kohorte 46,2 %) als hoch eingestuft.

Der Zeitraum zwischen PTLD-Diagnose und erster Tabelecleucel-Dosis betrug im Median in der SOT-Kohorte 6,6 und der HCT-Kohorte 1,2 Monate.

29 Patienten (67,4 %) wiesen eine DLBCL PTLD auf: 19 (65,5 %) in der SOT-Kohorte und 10 (71,4 %) in der HCT-Kohorte. Bei 33 (76,7 %) der Patienten lag zu Baseline eine extranodale Erkrankung vor (SOT-Kohorte 24 [82,8 %], HCT-Kohorte 9 [64,3 %]). Bei 29 (67,4 %) Patienten bestand eine Lymphknotenerkrankung (SOT-Kohorte 17 [58,6 %], HCT-Kohorte 12 [85,7 %]). Drei und mehr Lymphknoten waren bei 12 (27,9 %) Patienten befallen.

Die Zeit von der Transplantation bis zur EBV⁺ PTLD-Diagnose betrug in der SOT-Kohorte im Median 1,1 Jahre (Spanne: 0,3-26,2), in der HCT-Kohorte 4,3 Monate (0,6-66,0). Organtransplantationen der SOT-Kohorte betrafen mehrheitlich Nieren (34,5 %), Herz (20,7 %) oder Lunge (17,2 %). Bei den HCT-Patienten lagen zumeist nicht-maligne hämatopoetische Erkrankungen (42,9 %) und akute Leukämien (35,7 %) zugrunde.

Die Anzahl der vorhergegangenen Therapielinien zur Behandlung der EBV⁺ Erkrankung betrug im Median 1,0 (Spanne: 1-5). Als vorherige Therapie war bei 86,0 % der Patienten eine Rituximab-Monotherapie (SOT-Kohorte 79,3 %, HCT-Kohorte 100 %) und bei 44,2 % ein Chemotherapie-basiertes Regime (SOT-Kohorte 55,2 %, HCT-Kohorte 21,4 %) eingesetzt worden.

Um ein optimales Ansprechen zu erzielen, kann der Prüfarzt in Absprache mit dem Medical Monitor bei Bedarf einen Restriktionswechsel durchführen (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Der Algorithmus hierfür ist in Tabelle 4-45 abgebildet.

Tabelle 4-45: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens (ALLELE)

Ansprechen	Maßnahme	Anmerkungen
Vollständiges Ansprechen (CR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion*	Bei zwei aufeinander folgenden CR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet.
Teilansprechen (PR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion*	Bei drei aufeinander folgenden PR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet.
Stabile Erkrankung	Falls der Patient auf den 1. Zyklus mit einer stabilen Erkrankung anspricht, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion* verabreicht; führt der nachfolgende Zyklus zum zweiten	Bei zwei aufeinander folgenden Beobachtungen einer stabilen Erkrankung mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion kann Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (Restrik-

Ansprechen	Maßnahme	Anmerkungen
	Mal zu einer stabilen Erkrankung, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (Restriktionswechsel) verabreicht.	tionswechsel) verabreicht werden. Anmerkung: Der Patient kann Tabelecleucel mit maximal 2 verschiedenen HLA-Restriktionen (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedenen HLA-Restriktionen (HCT-Kohorte) erhalten.
Unbestimmtes Ansprechen (IR): vor Auswahl dieser Antwort ist die Konsultation des medizinischen Monitors des Sponsors erforderlich	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion*	Ein IR kann nur dann als Beurteilung nach dem 1. Zyklus gewählt werden, wenn keine klinische Verschlechterung vorliegt, die radiologische Beurteilung jedoch eines der folgenden Kriterien erfüllt: IR1: Anstieg der Gesamtumorlast um eine Summe des Produkts der Durchmesser von ≥ 50 % in bis zu 6 messbaren Läsionen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn. oder IR2: Auftreten neuer Läsionen oder Wachstum einer oder mehrerer bestehender Läsionen ≥ 50 % zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung bei gleichzeitigem Fehlen einer Gesamtprogression (Anstieg < 50 %) der Gesamtumorlast, gemessen mittels Summe des Produkts der Durchmesser in bis zu 6 Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung oder IR3: Anstieg der Aufnahme an ^{18}F -Desoxyglukose bei 1 oder mehreren Läsionen ohne zeitgleiche Zunahme der Größe oder Anzahl an Läsionen [47]
Progression (PD)	Folgezyklen mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (Restriktionswechsel)	Führt der Restriktionswechsel zu einer PD, wird Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (2. Restriktionswechsel) verabreicht. Führt der Restriktionswechsel zu einer CR, einem PR oder einer stabilen Erkrankung, so wird mit den in dieser Tabelle definierten Folgezyklen fortgefahren. Anmerkung: Der Patient kann Tabelecleucel maximal mit 2 verschiedenen HLA-Restriktionen (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedenen HLA-Restriktionen (HCT-Kohorte) erhalten.
<p>Hinweis: Während des 35-tägigen Beobachtungszeitraums von Zyklus 1 (mindestens eine Woche nach der 3. Dosis) kann bei bestätigter Progression und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor bei dem Patienten ein Restriktionswechsel (d. h. eine Behandlung mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion) vor Abschluss des Beobachtungszeitraums von Zyklus 1 begonnen werden.</p> <p>*Falls Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion nicht verfügbar ist, kann Tabelecleucel mit einer anderen, aber geeigneten HLA-Restriktion verwendet werden.</p>		

EBV-CTL-201

Die Phase-II-Studie EBV-CTL-201 ist eine multizentrische, offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete *Expanded Access*-Studie, die konzipiert wurde, um US-amerikanischen Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen, für die keine geeigneten zugelassenen Therapiealternativen zu Verfügung standen und die nicht für die Teilnahme an klinischen Zulassungsstudien mit Tabelecleucel in Frage kamen, eine Behandlung mit Tabelecleucel zu ermöglichen. Sowohl das Design als auch Datenerhebung und Monitoring dieser *Expanded Access*-Studie entsprachen den Standardverfahren für klinische Studien.

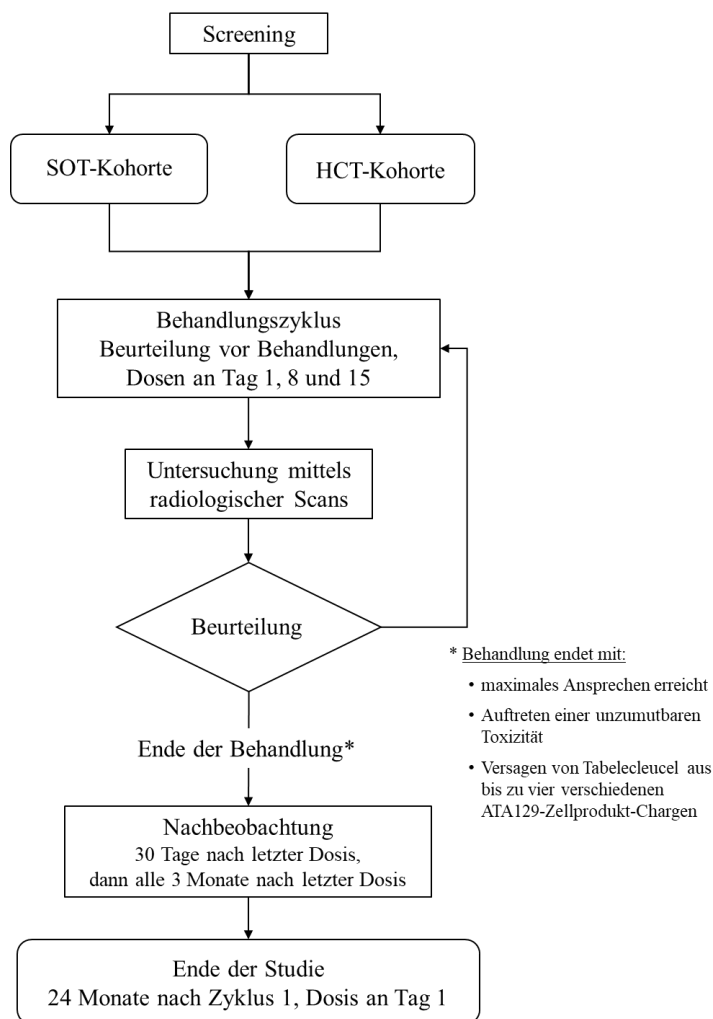


Abbildung 5: Studiendesign EBV-CTL-201

Die Studie startete im Juli 2016 und wurde im September 2020 abgeschlossen. Eingeschlossen wurden 66 Patienten, von denen 60 mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhielten. Diese 60 Patienten bildeten das FAS, davon 25 mit einer EBV⁺ PTLD (11 nach SOT und 14 nach HCT), 21 Patienten mit einer EBV⁺ Erkrankung mit Immundefizienz sowie 14 Patienten mit einer EBV⁺ Malignität ohne Immundefizienz (siehe Übersicht zu den Patientengruppen im Anhang Tabelle 4-121). Die Patientengruppen SOT und HCT wurden separat analysiert und dargestellt.

Die Studiendauer (Datum Einschluss des ersten Patienten – Datum letzte Visite des letzten Patienten) lag bei 4,2 Jahren, die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 2 Jahre.

In der EBV⁺ PTLD-Kohorte waren 52,0 % Männer und 48,0 % Frauen vertreten, das Alter lag im Median bei 36,0 Jahren (Tabelle 4-41); der Anteil an Patienten <18 Jahren lag bei 24,0 %. Die meisten Patienten waren weiß (68,0 %) und ohne lateinamerikanischen Hintergrund (76,0 %).

Der ECOG-Status zu Baseline betrug bei den ≥ 16 -jährigen SOT-Patienten im Median 1,0, bei HCT-Patienten 1,5. Der Lansky-Score der <16-Jährigen lag im Median bei 90,0 in der SOT-Kohorte und 55,0 in der HCT-Kohorte (Tabelle 4-41). Das Krankheitsrisiko der Patienten - klassifiziert mittels PTLD-adaptiertem Prognoseindex - wurde bei 25,0 % der ≥ 16 -jährigen beider Kohorten sowie 26,3 % der ≥ 18 -Jährigen (SOT-Kohorte 28,6 %, HCT-Kohorte 25,0 %) als hoch eingestuft.

Zu Baseline lag bei 1 (7,1 %) HCT-Patient und 3 (27,3 %) SOT-Patienten eine extranodale Erkrankung vor, ZNS-Befall wurde bei 2 (8,0 %) Patienten (SOT-Kohorte 1 [9,1 %], HCT-Kohorte 1 [7,1 %]) detektiert und bei 3 (12,0 %), ausgeschlossen (SOT-Kohorte 1 [9,1 %], HCT-Kohorte 2 [14,3 %]). Bei 20 (80,0 %) Patienten, konnte keine Evaluation durchgeführt werden (SOT-Kohorte 9 [81,8 %], HCT-Kohorte 11 [78,6 %]).

Organtransplantationen waren in der SOT-Kohorte mehrheitlich für Nieren (54,5 %), Herz (9,1 %), Lunge (18,2 %) und Gastrointestinaltrakt (18,2 %) durchgeführt worden.

Die Anzahl vorangegangener Therapielinien zur Behandlung der EBV⁺ Erkrankung betrug im Median 1,0 (Spanne: 1-3). Als vorherige Therapie war bei 96,0 % der Patienten eine Rituximab-Monotherapie (SOT-Kohorte 90,9 %, HCT-Kohorte 100 %) und bei 28,0 % ein Chemotherapie-enthaltendes Regime (SOT-Kohorte 54,5 %, HCT-Kohorte 7,1 %) eingesetzt worden.

Der Zeitraum zwischen Transplantation und Diagnose einer EBV⁺ PTLD betrug im Median in der SOT-Kohorte 2,5 Monate und 4,4 Monate in der HCT-Kohorte. Der Zeitraum zwischen Diagnose und erster Tabelecleucel-Dosis einer repräsentativen Produktcharge betrug in der SOT-Kohorte im Median 1,9 Monate und der HCT-Kohorte 1,4 Monate.

Die Behandlung mit Tabelecleucel dauerte im Median 1,7 Monate (SOT-Kohorte 2,3 Monate, HCT-Kohorte 1,3 Monate; Tabelle 4-36).

Der Prüfarzt konnte in Absprache mit dem *Medical Monitor* bei Bedarf einen Restriktionswechsel gemäß dem Algorithmus in Tabelle 4-46 vornehmen.

Tabelle 4-46: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens inkl. Restriktionswechsel (EBV-CTL-201)

Ansprechen	Maßnahme	Anmerkungen
Vollständiges Ansprechen (CR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion	Bei zwei aufeinanderfolgenden CR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet.
Teilansprechen (PR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion*	Bei drei aufeinanderfolgenden PR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet.
Stabile Erkrankung	Falls der Patient auf den 1. Zyklus mit einer stabilen Erkrankung anspricht, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion* verabreicht; führt auch der 2. Zyklus zu einer stabilen Erkrankung, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion von einem anderen Spender (Restriktionswechsel) verabreicht.	Bei zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungen einer stabilen Erkrankung mit Tabelecleucel in gleicher HLA-Restriktion kann Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion von einem anderen Spender (Restriktionswechsel) verabreicht werden. Der Patient kann Tabelecleucel mit maximal 4 verschiedenen HLA-Restriktionen erhalten.
Progression (PD)	Folgezyklen mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion eines anderen Spenders (Restriktionswechsel)	Führt der Restriktionswechsel zu einer PD, wird Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion eines anderen Spenders verabreicht, falls verfügbar (2. Restriktionswechsel). Führt der Restriktionswechsel zu einer CR, einem PR oder einer stabilen Erkrankung, so wird mit den in dieser Tabelle definierten Folgezyklen fortgefahren. Tabelecleucel kann mit bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen verabreicht werden.

11-130

Die Studie 11-130 ist eine offen geführte, nicht randomisierte, Prüfarzt-initiierte, monozentrische Phase-II-Studie zur Beurteilung der therapeutischen Aktivität von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV-assoziiertem Lymphom, einer EBV⁺ LPD oder einem anderen EBV-assoziierten Malignom (siehe Übersicht zu den Patientenkohorten im Anhang Tabelle 4-124). Sie wurde zwischen Dezember 2011 und März 2018 am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York/USA durchgeführt. Die Studie sah eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten vor, die im Median 23,3 Monate betrug.

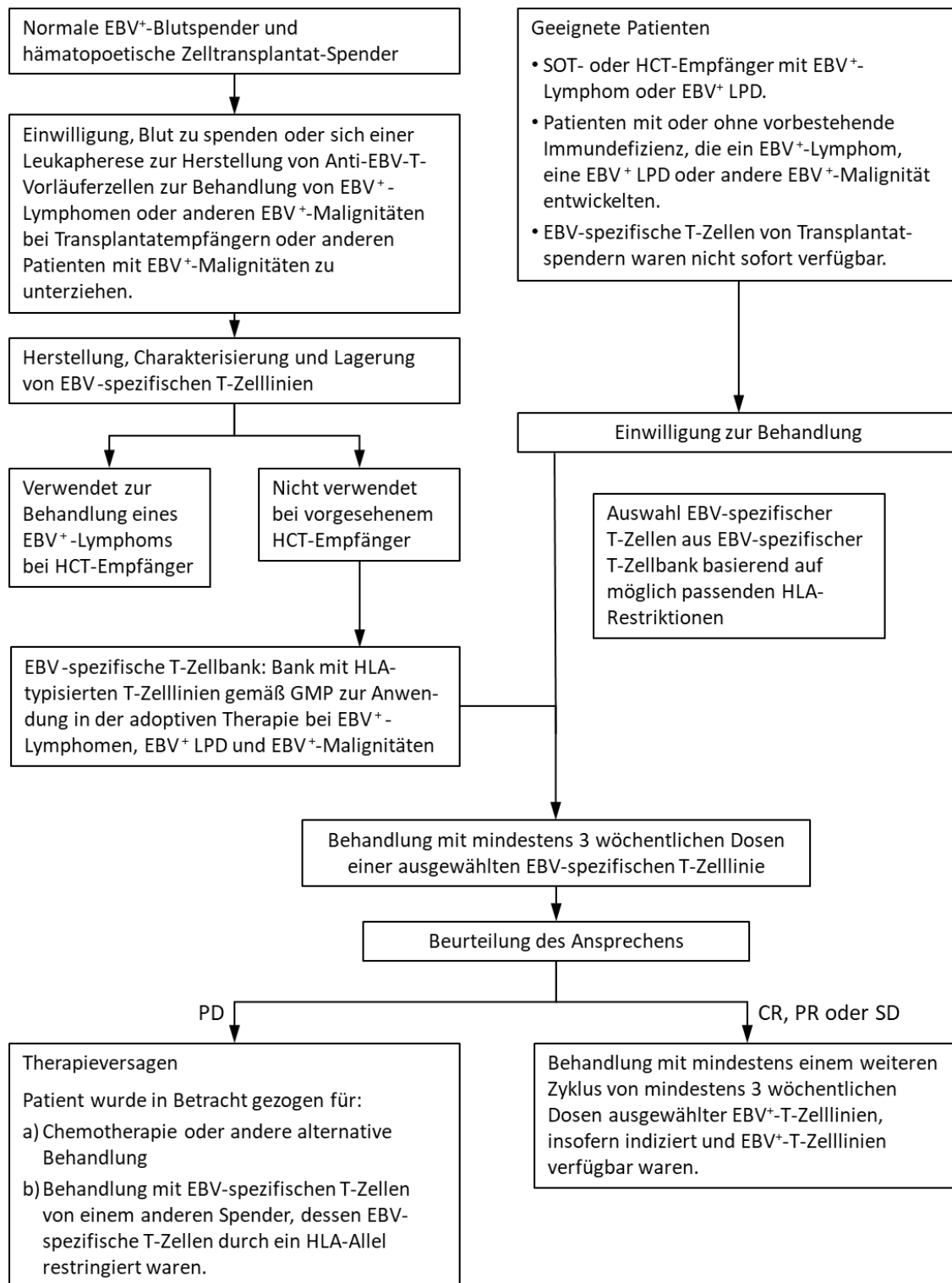


Abbildung 6: Studiendesign 11-130

Geeignete Studienteilnehmer wurden je nach Risiko für eine Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD) in eine der folgenden 2 Gruppen eingeteilt: (1) Patienten mit hohem Risiko für GvHD, einschließlich Patienten mit Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung nach HCT und Patienten mit EBV-Erkrankungen mit Immundefizienz sowie (2) Patienten mit geringem GvHD-Risiko einschließlich PTLD-Patienten nach SOT und Patienten mit EBV-Erkrankungen ohne Immundefizienz.

Die Probanden erhielten über 3 Wochen je eine Dosis Tabelecleucel als intravenöse (i. v.) Infusionen. Es folgte anschließend ein 3-wöchiger Beobachtungszeitraum, nach dem das Ansprechen bewertet wurde. Falls klinisch indiziert, konnten zusätzliche Zyklen an 3 wöchentlichen Infusionen verabreicht werden. Eine Übersicht zum Studiendesign der Studie 11-130 ist Abbildung 6 zu entnehmen.

Eingeschlossen wurden 85 Patienten, davon 35 mit einer EBV⁺ PTLD (10 nach SOT und 25 nach HCT), 11 Patienten mit einer anderen EBV⁺ Erkrankung mit Immundefizienz sowie 39 Patienten mit einer EBV⁺ Malignität ohne Immundefizienz. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tabelecleucel und bildeten das FAS; die verfügbaren Daten aller 85 Patienten des FAS wurden für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet (siehe Übersicht zu den Patientenkohorten im Anhang E, Tabelle 4-124). Die Patientenpopulationen SOT und HCT wurden separat analysiert und dargestellt.

Die EBV⁺ PTLD-Kohorte umfasste etwa gleich viele Männer und Frauen (51,4 % Frauen), das Alter lag im Median bei 25,3 Jahren (Tabelle 4-41). Die meisten Patienten waren weiß (74,3 %).

Bei den EBV⁺ PTLD-Patienten lag der Karnofsky-Score zu Baseline für die ≥ 16 -Jährigen SOT-Patienten im Median bei 60,0 und HCT-Patienten bei 70,0. Der Lansky-Score der < 16 -Jährigen lag im Median bei 40,0 in der SOT-Kohorte und 60,0 in der HCT-Kohorte (Tabelle 4-41). Das Krankheitsrisiko der Patienten - klassifiziert mittels PTLD-adaptiertem Prognoseindex - wurde bei 60,0 % der ≥ 16 -Jährigen (SOT-Kohorte 71,4 %, HCT-Kohorte 56,5 %) sowie 61,5 % der ≥ 18 -Jährigen (SOT-Kohorte 66,7 %, HCT-Kohorte 60,0 %) als hoch eingestuft.

Der Zeitraum zwischen EBV⁺ PTLD-Diagnose und erster Tabelecleucel-Dosis betrug im Median in der SOT-Kohorte 7,6 Monate sowie in der HCT-Kohorte 1,2 Monate.

Zu Baseline lag bei 4 (40,0 %) SOT-Patienten und 15 (60,0 %) HCT-Patienten eine extranodale Erkrankung vor, ZNS-Befall wurde bei 6 (60,0 %) SOT-Patienten und 4 (16,0 %) detektiert. Bei 4 (40,0 %) SOT-Patienten und 18 (72,0 %) HCT-Patienten bestand eine Lymphknotenerkrankung. Im Rahmen der nodalen Erkrankung waren bei 3 (30,0 %) der SOT- und 13 (52,0 %) HCT-Patienten ≥ 3 Stellen betroffen.

Die Anzahl vorangegangener Therapielinien zur Behandlung der EBV⁺ Erkrankung betrug im Median 1,0 (1-5). Als vorherige Therapie war bei 71,4 % der Patienten eine Rituximab-

Monotherapie (SOT-Kohorte 20,0 %, HCT-Kohorte 92,0 %) und bei 31,4 % ein Chemotherapie-enhaltendes Regime (SOT-Kohorte 80,0 %, HCT-Kohorte 12,0 %) erfolgt.

95-024

Die Studie 95-024 ist eine monozentrische, Prüfarzt-initiierte Studie bei immunsupprimierten Patienten mit EBV⁺ LPD, einem Lymphom oder einer anderen EBV-assoziierten Erkrankung, in welcher die Patienten mit autologen CTL oder Tabelecleucel behandelt wurden. Sie lief zwischen März 1995 und Mai 2018 am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York/USA und ist die erste Studie, in der Tabelecleucel untersucht wurde. Die Erhebungen der Tabelecleucel-Patienten dienten als Phase-I/II-Dosis-Eskalationsstudie zur Tabelecleucel-Behandlung (siehe Übersicht zu den Patientengruppen im Anhang E Tabelle 4-127).

Eingeschlossen wurden ursprünglich 58 Patienten, darunter 15 Patienten mit einer EBV⁺ PTLD, die Tabelecleucel erhielten. Nach Bereinigung der Chargen flossen 7 Patienten in die finale Auswertung ein, davon 1 Patient nach SOT und 6 nach HCT. Diese Patienten bildeten das FAS für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen der ISE und ISS, die der EMA im Rahmen der Zulassung vorgelegt wurden.

In der EBV⁺ PTLD-Kohorte waren die Geschlechter in etwa gleich verteilt (57,1 % weiblich), das Alter lag im Median bei 11,5 Jahren (Tabelle 4-41). Die meisten Patienten waren weiß (71,4 %) oder asiatisch (14,3 %).

Der Zeitraum zwischen Transplantation und Diagnose der EBV⁺ PTLD betrug bei dem SOT-Patienten 36,4 Monate und den sechs HCT-Patienten im Median 2,3 (1,4-9,8) Monate. Vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur ersten Tabelecleucel-Dosis vergingen im Median 1,7 (0,3-30,6) Monate (SOT-Patient 30,6 Monate, HCT-Kohorte 1,5 Monate [0,3-14,6]).

Zu Baseline lag bei dem SOT-Patienten und allen 6 HCT-Patienten eine extranodale Erkrankung vor, ZNS-Befall wurde bei einem Patienten (16,7 %) der HCT-Kohorte detektiert. Bei dem SOT-Patienten und 5 (83,3 %) HCT-Patienten bestand eine Lymphknotenerkrankung. Im Rahmen der nodalen Erkrankung waren bei dem SOT- und 5 (83,3 %) HCT-Patienten ≥ 3 Stellen betroffen.

Der SOT-Patient hatte 2 vorangegangene Therapielinien zur Behandlung der EBV⁺ Erkrankung, bei den HCT-Patienten betrug die Anzahl an Vortherapien im Median 1,0 (1; 3). Eine Rituximab-Monotherapie war zuvor bei keinem der SOT-Patienten durchgeführt worden, aber bei 5 (83,3 %) Patienten der HCT-Kohorte. Ein Chemotherapie-enhaltendes Regime hatten alle (100,0 %) SOT-Patienten und 2 (33,3 %) HCT-Patienten erhalten.

Die Studie lief über 23 Jahre, die Nachbeobachtungszeit der einzelnen Patienten betrug 1 Jahr.

ATA129-EAP-901

Die Studie ATA129-EAP-901 ist eine *Expanded access*-Studie zur Tabelecleucel-Behandlung von Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen (siehe Übersicht zu den Patientenkohorten in Anhang 4-E Tabelle 4-130), für die keine geeigneten zugelassenen Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die nicht für die Teilnahme an klinischen Zulassungsstudien mit Tabelecleucel in Frage kommen.

Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte im Oktober 2018; die Studie dauert zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers noch an.

Bis zum Datum des Datenschnitts am 05.11.2021 hatten 43 Patienten im Rahmen der Studie mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhalten und bildeten das FAS, darunter 19 Patienten mit EBV⁺ PTLD (HCT-Kohorte 10 Patienten, SOT-Kohorte 9 Patienten) sowie 24 Patienten mit anderen EBV⁺ Erkrankungen. In der EBV⁺ PTLD Kohorte waren mit 57,9 % mehr Männer als Frauen vertreten, das Alter lag im Median bei 28,0 Jahren (siehe Tabelle 4-36). Die meisten Patienten waren weiß (52,6 %) ohne lateinamerikanischen Hintergrund (78,9 %).

ZNS-Befall zu Baseline wurde bei 5 (26,3 %) Patienten (SOT-Kohorte 3 [33,3 %], HCT-Kohorte 2 [20,0 %]) diagnostiziert. Organtransplantationen der SOT-Kohorte betrafen bei 3 (33,3 %) Patienten die Nieren, bei 2 (22,2 %) die Lunge, und bei je 1 (11,1 %) Patient waren Herz, Leber oder Gastrointestinaltrakt betroffen. Als Grund für die HCT wurden in dieser Kohorte für 2 (20,0 %) Patienten eine akute myeloide Leukämie und für je 1 Patient (10,0 %) eine akute lymphozytische Leukämie, aplastische Anämie, chronische myelomonozytische Leukämie, ein Kostmann-Syndrom, myelodysplastisches Syndrom, eine Prä-B-Zell-ALL (Akute lymphatische Leukämie) oder schwere aplastische Anämie angegeben.

Alle 19 (100,0 %) EBV⁺ PTLD-Patienten hatten eine vorangegangene Rituximab-Monotherapie erhalten, weiterhin waren 7 (77,8 %) Patienten der SOT-Kohorte und 2 (20,0 %) Patienten der HCT-Kohorte mit Chemotherapie behandelt worden. Eine vorangegangene Radiotherapie hatten insgesamt 4 (21,1 %) Patienten (SOT-Kohorte 2 [22,2 %] %, HCT-Kohorte 2 [20,0 %]) erhalten und bei 3 (15,8 %) war eine Immuntherapie erfolgt (SOT-Kohorte 2 [22,2 %], HCT-Kohorte 1 [10,0 %]). Ferner hatte sich in der SOT-Kohorte 1 (11,1 %) Patient einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Ein fehlendes Ansprechen oder einen Rückfall wiesen alle 19 (100,0 %) EBV⁺ PTLD-Patienten gegenüber Rituximab und 6 Patienten (31,6 %) gegenüber Chemotherapie auf. Rituximab plus Chemotherapie hatte bei 5 (26,3 %) und andere systemische Therapien bei 3 (15,8 %) der EBV⁺ PTLD-Patienten versagt.

Die folgende Tabelle 4-47 fasst die Maßnahmen, die je nach Ansprechen der Erkrankung bei jedem Behandlungszyklus zu ergreifen sind, zusammen.

Tabelle 4-47: Maßnahmen im Anschluss an die Beurteilung des Ansprechens inkl. Restriktionswechsel (ATA129-EAP-901)

Ansprechen^a	Maßnahme	Anmerkungen^b
Vollständiges Ansprechen (CR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel aus der gleichen Zellprodukt-Charge	Bei zwei aufeinanderfolgenden CR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird bei zur abschließenden Visite nachbeobachtet.
Teilansprechen (PR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel aus der gleichen Zellprodukt-Charge	Bei drei aufeinanderfolgenden PR hat der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird bei zur abschließenden Visite nachbeobachtet.
Unbestimmtes Ansprechen (IR)	Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel aus der gleichen Zellprodukt-Charge	Der Patient erhält einen weiteren Tabelecleucel-Zyklus aus der gleichen Produktcharge; anschließend wird auf Grundlage der Beurteilung des Ansprechens das weitere Vorgehen nach diesem Behandlungsalgorithmus festgelegt.
Stabile Erkrankung	Falls der Patient auf den 1. Zyklus mit einer stabilen Erkrankung anspricht, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel aus der gleichen Charge verabreicht; führt der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung, wird im nächsten Zyklus Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion verabreicht (Restriktionswechsel).	Bei zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungen einer stabilen Erkrankung mit Tabelecleucel aus der gleichen Charge kann Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion verabreicht werden (Restriktionswechsel). Der Patient kann maximal 4 verschiedene Chargen des Tabelecleucel-Zellprodukts erhalten.
Progression (PD)	Folgezyklen mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion von einem anderen Spender (Restriktionswechsel)	Führt der Restriktionswechsel zu einer PD, kann Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (2. Restriktionswechsel) von einem anderen Spender verabreicht werden, sofern verfügbar. Führt der Restriktionswechsel zu einer CR/PR/SD, werden die nachfolgenden Zyklen wie in dieser Tabelle beschrieben fortgesetzt. Es können bis zu 4 verschiedene Tabelecleucel-Zellchargen verabreicht werden.

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

^a Eine Beurteilung des Ansprechens gemäß Klassifikation der Lugano-Kriterien [48] (angepasst gemäß den LYRIC-Grundsätzen [47]) und der RECIST 1.1-Kriterien [49], falls geeignet, wird empfohlen.

^b Patienten können bis zu 4 Chargen Tabelecleucel mit unterschiedlichen HLA-Restriktionen erhalten.

ATA129-SPU

Die Studie ATA129-SPU ist ein laufendes *Single Patient Use*-Programm zur Tabelecleucel-Behandlung von Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen, für die keine geeigneten zugelassenen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und die nicht für die Teilnahme an

klinischen Zulassungsstudien mit Tabelecleucel in Frage kommen. Der Zugang zu Tabelecleucel konnte im Rahmen des Arzneimittel-Härtefallprogramms (*Compassionate Use*) durch eine individuelle Vereinbarung mit den behandelnden Ärzten, den angeschlossenen Kliniken und Zulassungsbehörden ermöglicht werden. Ziel der begleitenden Auswertungen war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV⁺ Erkrankungen, EBV⁺ Malignomen und EBV⁺ Virämie nach HCT und Versagen von Rituximab oder nach SOT und Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie (siehe Übersicht zu den Patientenkohorten im Anhang Tabelle 4-133).

Die Studie startete im Oktober 2016 und sieht eine Behandlungsphase bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums für die Beendigung der Behandlung vor, gefolgt von einer Nachbeobachtungszeit von einem halben Jahr nach Gabe der letzten Dosis. Neben zwei a priori geplanten Interimsanalysen wurde zum 02.07.2021 ein Datenschnitt für die Einreichung des Zulassungsantrags analysiert. Ein weiterer Datenschnitt zum 05.11.2021 wurde der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt, der auch im vorliegenden Dossier berichtet wird.

Im Anschluss jedes Behandlungszyklus erfolgt die Beurteilung des Ansprechens des behandelnden Arztes hinsichtlich CR, PR, PD und stabiler Erkrankung oder auf ein unbestimmtes Ansprechen. Auf Basis des Ansprechens des Patienten auf die Tabelecleucel-Medikation entscheidet der behandelnde Arzt, ob eine weitere Dosierung angebracht war. Sofern das Ansprechen unbestimmt ist, findet eine Beratung mit der Abteilung für klinische Wissenschaft von ATARA statt um zu entscheiden, ob die Behandlung mit Tabelecleucel fortgesetzt werden sollte. Die Beurteilung des Ansprechens entscheidet, ob der Patienten mit einer weiteren Behandlung mit Tabelecleucel derselben HLA-Restriktion behandelt werden oder ein Wechsel der HLA-Restriktion erfolgen soll.

Die Nachbeobachtungszeit beträgt sechs Monate nach der letzten Dosis von Tabelecleucel.

Bis zum Datenschnitts vom 05.11.2021 hatten 95 Patienten im Rahmen der Studie mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhalten und bildeten das FAS, darunter 54 Patienten mit EBV⁺ PTLD (SOT-Kohorte 34 Patienten, HCT-Kohorte 20 Patienten) sowie 41 Patienten mit anderen EBV⁺ Erkrankungen. Die SOT-Kohorte umfasste dabei zwei Patienten, die in der Vortherapie kein Rituximab erhalten hatten (CD20-negativ) und für eine Chemotherapie nicht geeignet waren.

Alle Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit beruhen auf dem FAS, wobei im vorliegenden Modul M4A nur die PTLD-Kohorte berichtet wird. Die Patientenpopulationen SOT und HCT wurden separat analysiert und dargestellt. Für den Endpunkt „Mortalität“ wird im Sinne einer konservativen Betrachtung die SOT-Kohorte ohne die beiden Patienten ohne Rituximab-Vortherapie herangezogen.

In der EBV⁺ PTLD-Kohorte waren mit 55,6 % mehr Frauen als Männer vertreten. Das Alter lag im Median bei 43,0 Jahren; 22,2 % der Patienten war <18 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weiß (79,6 %) und ohne lateinamerikanischen Hintergrund (81,5 %).

Die Therapiedauer in der EBV⁺ PTLD-Kohorte betrug im Median 1,2 Monate (SOT-Kohorte 1,8 Monate, HCT-Kohorte 0,5 Monate). Einen klinischen Nutzen, definiert als Anteil an Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung, erreichten 31 der 54 (57,4 %) Patienten mit EBV⁺ PTLD, davon 23 (67,6 %) Patienten in der SOT-Kohorte und 8 (40,0 %) Patienten in der HCT-Kohorte.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Ein Vergleich von Daten zu SOT-Patienten des deutschen PTLD-Registers mit aggregierten Daten der Zulassungsstudien gibt nur eingeschränkt Hinweise zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da in den Tabelecleucel-Studien ein Viertel der Patienten unter 18 Jahre alt war, während das Register nur Erwachsene einschließt (Tabelle 4-48). Kinder und Jugendliche werden hingegen im PED-PTLD-Register geführt, aus dem aber keine demographischen Daten verfügbar waren.

Das Alter der Registerpatienten bei Transplantation lag im Median in der Folge höher als das Alter der Patienten in den Studien bei Studienbeginn (47 [Spanne: 18-75] vs. 35,5 [2-82] Jahre). Die Zeit zwischen Transplantation und PTLD-Diagnose war bei den Tabelecleucel-Patienten im Median halb so lang wie bei den Registerpatienten. Die Spannen deuten jedoch auf eine Vergleichbarkeit hin. Über die Hälfte der Patienten in den klinischen Studien zu Tabelecleucel war weiblich, hingegen nur knapp ein Viertel der Registerpatienten. Das Geschlecht hat jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

Mutmaßlich aufgrund der Altersverteilung war auch der Anteil vorangegangener Lebertransplantationen deutlich höher als in den klinischen Tabelecleucel-Studien, wo hingegen häufig Herztransplantationen durchgeführt worden waren. Die Patienten im Register wiesen zudem höhere Schweregrade auf als die Patienten in den Studien. Allerdings lagen für 47,5 % der Patienten in den Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 keine Daten vor. Die Zahl CD20-negativer Patienten in den Tabelecleucel-Studien und im Register ist vergleichbar.

In beiden Settings herrschten DLBCL vor, und der Anteil von Patienten mit erhöhten LDH-Spiegeln war ebenfalls vergleichbar.

Zu HCT-Patienten liegen keine demographischen Daten aus deutschen Settings vor.

Der Vergleich der Daten macht deutlich, dass die PTLD eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen ist, die im Zusammenhang mit der Immunsuppression nach Transplantation auftreten. Bei Patienten nach Transplantation hängt die Prävalenz davon ab, welches Organ transplantiert und welches Immunsuppressivum verwendet wurde. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen in Deutschland und anderen Ländern lässt sich jedoch kein genaues Bild über die demographischen Charakteristika erschließen.

Tabelle 4-48: Gegenüberstellung demographischer Charakteristika von deutschen Register- und Tabelecleucel-Studienpatienten nach SOT

	PTLD-Register [40] (N=35)	Studien ATA129-EBV-302, EBV-CTL-201, 11-130, 95-024 (N=51)^a
Alter in Jahren (Median; Spanne)	Bei PTL-Diagnose: 47 (18-75)	Bei Studienbeginn: 35,5 ^b (2-82)
Zeit zwischen Transplantation und PTL-Diagnose (Median [Spanne])	2,6 Jahre (0-28)	11,7 Monate (1,7-314,4)
Geschlecht: weiblich (n [%])	8 (22,9)	54 (57,4) ^b
Transplantiertes Organ		
Niere (n [%])	18 (51,4)	20 (39,2)
Leber (n [%])	8 (22,9)	2 (3,9)
Herz (n [%])	3 (8,6)	10 (19,6)
Lunge (n [%])	3 (8,6)	8 (15,7)
Intestinum (n [%])	1 (2,9)	2 (3,9)
Histologischer PTL-Typ: DLBCL (n [%])	21 (60)	27 (67,5) ^c
PTLD-Stadien III oder IV (Ann Arbor; n [%])	22 (62,9)	9 (22,5) ^c
CD20-negativ bei Diagnose (n [%])	2 (5,7)	6 (15,0) ^c
Erhöhter LDH-Wert (n [%])	19 (67,9) ^d	28 (66,7)
a: sofern nicht anders angegeben b: alle Studien (N=94) c: nur Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 (N=40) d: N=28		

Vergleichende Studie

Ziel der vergleichenden Studie war es, das Überleben der in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) mit Tabelecleucel behandelten Patienten mit dem Überleben von Patienten zu vergleichen, die in der Praxis mit der Standardtherapie behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden SOT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab und Chemotherapie sowie HCT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab. Die Daten zu Tabelecleucel stammten aus der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302). Die Daten zu den unter Alltagsbedingungen eingesetzten Therapien stammten aus einem retrospektiven Chart-Review von Patientenakten der Jahre 2000 bis 2018 in 29 Zentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten und Kanada) und der Europäischen Union (ATA129-RS002) [4, 5].

Primäres Ziel der Studie ATA129-RS002 war die Bestimmung der ORR einer Folgetherapie nach einem Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie bei SOT-Patienten bzw. unter Behandlung mit Rituximab bei HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD. Sekundäres Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit gemessen am Gesamtüberleben. Explorative Ziele waren die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs von EBV⁺ PTLD nach einer SOT oder HCT, einschließlich Patientencharakteristika, Behandlungsmustern und Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen.

Bis zu 1.000 EBV⁺ PTLD-Patienten nach SOT und bis zu 500 EBV⁺ PTLD-Patienten nach HCT mit Diagnose zwischen 01.01.2000 und 31.12.2018 sollten in die Studie aufgenommen werden, um den natürlichen Verlauf von EBV⁺ PTLD zu beschreiben. Etwa 200 Patienten nach SOT und 100 Patienten nach HCT, bei denen Rituximab plus Chemotherapie bzw. Rituximab versagt hatten, sollten in die Analysen für die primären und sekundären Ziele eingeschlossen werden. Die Analysen sollten getrennt für die SOT- und HCT-Kohorten durchgeführt werden.

Zur Durchführung des Vergleichs wurden die Ein- und Ausschlusskriterien von ALLELE (ATA129-EBV-302) auf die Patienten aus Studie ATA129-RS002 angewandt, um einen externen Kontrollarm zu schaffen. Im zweiten Schritt wurden Analysetechniken angewandt, um ein optimales Gleichgewicht zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm zu schaffen. Und schließlich wurde das OS zwischen den beiden Armen verglichen.

Im Rahmen der Studie ATA129-RS002 wurden 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. Um die verfügbaren Daten vollständig zu nutzen, wurden alle Patienten mit vorheriger HCT, bei denen Rituximab versagt hatte, und alle Patienten mit vorheriger SOT, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatte, aus der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) (Behandlung) und die entsprechenden Patienten aus der Studie ATA129-RS002 (Kontrolle) in die vergleichende Analyse einbezogen.

Zwölf ALLELE-Patienten mit vorheriger SOT und Rituximab wurden nicht in die vergleichende Analyse eingeschlossen, da die fehlende Eignung einer Chemotherapie kein vordefiniertes Kriterium der ALLELE-Studie war.

Zum Stichtag 07.05.2021 bestand der Interventionsarm der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) aus 27 Patienten, darunter 14 Patienten mit HCT, bei denen Rituximab versagt hatte, und 13 Patienten mit SOT, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatten. Um die Schätzgenauigkeit zu verbessern, die Aussagekraft zu erhöhen und wichtige prognostische Faktoren in dieser heterogenen Population zu berücksichtigen, wurde eine gepoolte Analyse der HCT- und SOT-Gruppen durchgeführt. Eine deskriptive Analyse des OS für die HCT- und SOT-Untergruppen wurde zur Hypothesenbildung durchgeführt.

Als Indexdatum für die primäre Analyse wurden das Datum der ersten Dosis von Tabelecleucel in Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) sowie das Startdatum der nächsten systemischen Therapielinie in Studie ATA129-RS002 herangezogen. Als Endpunkt für die vergleichende Analyse wurde das Gesamtüberleben gewählt, da die Daten zur Ansprechrate aus den Krankenakten Einschränkungen aufwiesen, wie insbesondere eine fehlende Einheitlichkeit der Erhebungszeitpunkte und Kriterien für die Bewertung des Ansprechens [6].

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 (PS)-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnis-Gewichtung (SMRW) vorgenommen:

1. Der PS wurde definiert als die bedingte Wahrscheinlichkeit, mit Tabelecleucel behandelt zu werden, basierend auf vorher festgelegten Störfaktoren, einschließlich individueller demografischer Ausgangsfaktoren und prognostischer Faktoren [50, 51].

Die folgenden Faktoren wurden in einer Literaturrecherche identifiziert:

- Alter bei PTLD-Diagnose
- Ansprechen auf Erstbehandlung mit Rituximab
- Beteiligung mehrerer Stellen am Knochenmark
- LDH-Wert
- Typ des Transplantationsorgans
- PTLD-Stadium
- ECOG-Status
- Geschlecht
- Zeit von der Transplantation bis zur PTLD-Diagnose
- Reduktion der Immunsuppression bei PTLD-Diagnose
- Komorbiditäten zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose
- internationaler Prognoseindex mit den folgenden 5 Faktoren: Alter ≥ 60 Jahre; erhöhter LDH-Wert; Ann-Arbor-Stadium III oder IV; ECOG-Status ≥ 2 ; zwei oder mehr extranodale Lokalisationen

Die Auswahl der Faktoren, die in das endgültige Propensity-Score-Modell aufgenommen wurden, orientierte sich an ihrer klinischen Bedeutung und Verfügbarkeit sowohl im Behandlungs- als auch im Kontrollarm. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen, und es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den ECOG in das Modell aufzunehmen. Der Propensity-Score (d. h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, der Behandlung zugewiesen zu werden) wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells geschätzt, das die folgenden Kovariaten enthielt:

- altersbedingtes Risiko (hohes vs. niedriges Risiko)
 - Geschlecht (weiblich vs. männlich)
 - Laktatdehydrogenase-Risiko (hoch, niedrig oder fehlend)
 - frühes Auftreten einer PTLD (ja vs. nein)
 - Transplantationstyp (HCT vs. SOT)
 - extranodale Lokalisation der PTLD (ja vs. nein)
 - Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (≥ 2 vs. 1)
 - Zeit von der PTLD-Diagnose bis zum Zeitpunkt des Rückfalls/der Therapieresistenz.
2. Um alle Beobachtungen für eine genauere Abschätzung des potenziellen OS-Nutzens von Tabelecleucel zu nutzen und die Vergleichsgruppe mithilfe eines größeren Stichprobenumfangs besser zu repräsentieren, wurde eine PS-basierte Gewichtungsstrategie anstelle des PS-basierten Matchings verwendet [52]. Die folgenden beiden Gewichtungsmethoden wurden verwendet:

a. IPTW: Bei dieser Methode erhielten die behandelten Patienten ein Gewicht von $1/PS$ und die Kontrollpatienten ein Gewicht von $1/(1-PS)$. IPTW schätzt den durchschnittlichen Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation.

b. SMRW: Die behandelten Patienten wurden mit 1 gewichtet, die Kontrollpersonen mit $PS/(1-PS)$. Bei der SMRW-Methode werden die Kontrollpatienten neu gewichtet, damit sie für die behandelten Patienten repräsentativ sind, was zu einer Schätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts in der behandelten Population führt [52].

Die aus dem logistischen Regressionsmodell geschätzte Verteilung der PS zeigte eine ausreichende Übereinstimmung zwischen dem externen Kontrollarm (ATA129-RS002; Median 0,200; Q1, Q3: 0,128, 0,308) und dem Behandlungsarm (ATA129-EBV-302; Median 0,394; Q1, Q3: 0,233, 0,467) (Abbildung 7). Die PS überschritten sich für die Mehrheit der insgesamt in die Analyse einbezogenen Patienten (d. h. 89 der insgesamt 111 Patienten [80,2 %] aus den beiden Studien).

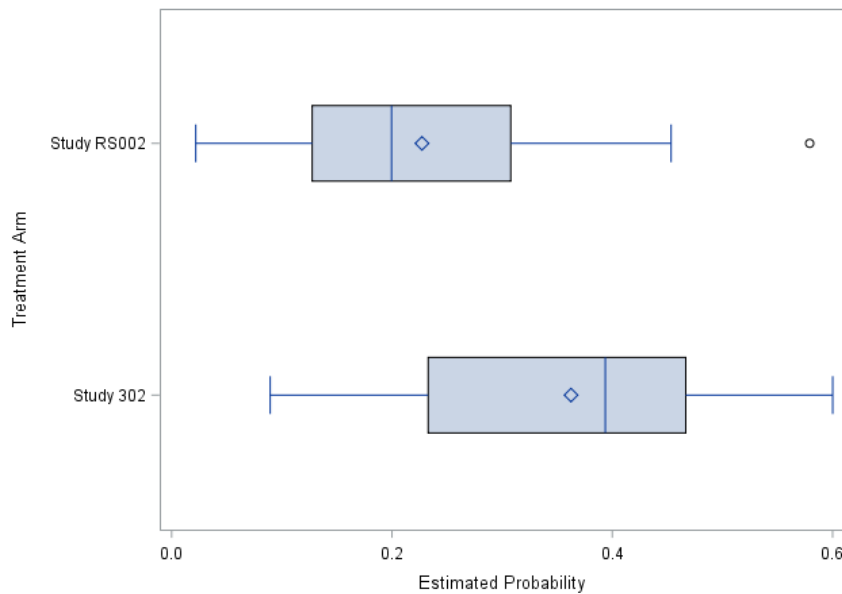


Abbildung 7: Boxplot der geschätzten bedingten Wahrscheinlichkeit, eine Behandlung zu erhalten, für den Behandlungsarm und den externen Kontrollarm - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie

Die Ränder des Kastens geben den Intra-Quartilbereich (IQR) an, d. h. Werte zwischen Q1 und Q3. Die Raute steht für den Mittelwert, die Linie innerhalb des Kastens für den Median. Die unteren und oberen Antennen (Whisker) stellen die minimalen und maximalen Beobachtungen innerhalb eines Bereichs von $Q1 - 1,5 * IQR$ bis $Q3 + 1,5 * IQR$ dar. Der Kreis kennzeichnet einen Ausreißer.

3. Nach der PS-basierten Gewichtung wurde die Ausgewogenheit der Baseline-Merkmale bewertet. Die standardisierte Differenz vor und nach der PS-basierten Gewichtung wurde für jede Kovariate bewertet. Außerdem wurde eine grafische Auswertung der Differenz für jede Kovariate sowie der PS-Verteilung durchgeführt.

Auf der Grundlage der standardisierten Mittelwertdifferenz wurde das Gleichgewicht nach der Gewichtung für die Grundlinienkovariaten erreicht [6] (Abbildung 8, Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie

Kovariate	Standardisierte Mittelwertdifferenz		
	Nicht adjustiert	IPTW	SMRW
Risiko durch Alter			
Hoch (≥ 60 Jahre) vs. niedrig (< 60 Jahre)	0,397	-0,069	-0,091
Risiko durch LDH			
Hoch (≥ 250 U/l) vs. niedrig (< 250 U/l)	0,401	0,096	0,019
Fehlend vs. niedrig (< 250 U/l)	-0,665	-0,329	0,001
Geschlecht			
Weiblich vs. männlich	0,331	-0,045	-0,039
Frühes Auftreten der PTLD			
Ja vs. nein	-0,235	0,130	0,038
Transplantationstyp			
HCT vs. SOT	0,181	-0,046	-0,075
Extranodale Lokalisationen der PTLD			
Ja vs. nein	0,080	-0,092	-0,044
Anzahl der vorangegangenen Therapien			
≥ 2 vs. 1	0,204	-0,092	0,003
Zeit von der PTLD-Diagnose bis R/R	0,092	-0,128	0,075
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

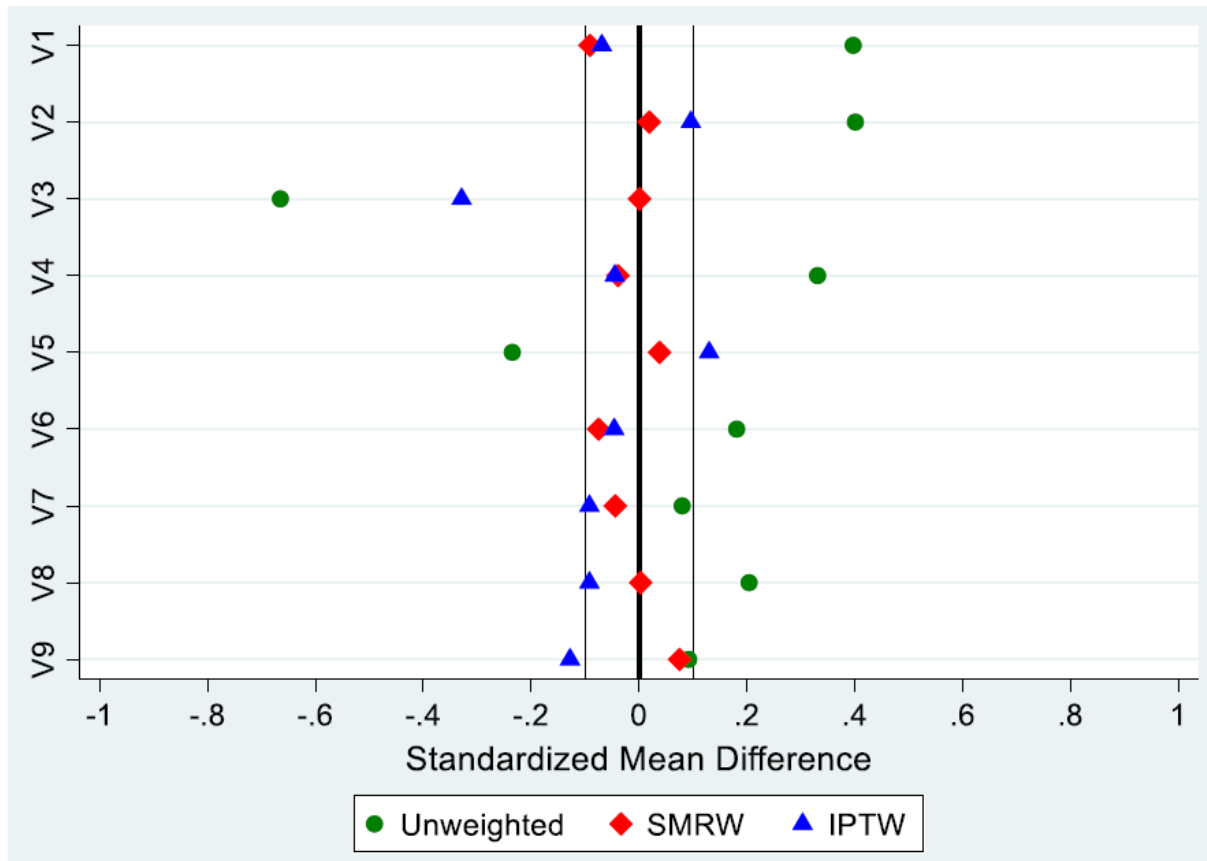


Abbildung 8: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie

V1: Risiko durch Alter (hoch vs. niedrig); V2: LDH-Risiko (hoch vs. niedrig); V3: LDH-Risiko (fehlend vs. niedrig); V4: Geschlecht (weiblich vs. männlich); V5: Frühes Auftreten der PTLD (ja vs. nein); V6: Transplantationstyp (HCT vs. SOT); V7: Extranodale Lokalisationen der PTLD (ja vs. nein); V8: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (≥ 2 vs. 1); V9: Zeit von der PTLD-Diagnose bis zum Rückfall/Refraktär

In der "Day 120* List of Questions" bat die EMA um weitere Analysen mit den Indexdaten „Zeitpunkt der Transplantation“ und „Zeitpunkt der PTLD-Diagnose“ bei sonst gleichen Patienten und gleichen Kovariaten. Da die Zeit zwischen Transplantation und PTLD-Diagnose sehr unterschiedlich sein kann (insbesondere bei Patienten nach SOT) und keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hat, die nächste Therapielinie zu erhalten, wurde dieses Indexdatum von ATARA nicht ausgewertet. Es erfolgte jedoch eine Analyse zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose auf Grundlage des neuen Datenschnitts von ALLELE (ATA129-EBV-302) vom 05.11.2021. In diesen gingen 3 neue SOT-Patienten ein, sodass die Kohorte im Interventionsarm 30 Patienten umfasste (Tabelle 4-43).

Da sich Prognose und Behandlung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten verbessert haben, bat die EMA außerdem um eine Analyse retrospektiver Daten, die nicht älter als 5-10 Jahre sind, da sie im Vergleich zu den aktuellen Daten als repräsentativer und praxisnäher angesehen würden.

ATARA analysierte daher die Daten der Studie ATA129-RS002 auf Basis der Verteilung der Patienten nach dem Diagnosejahr der PTLD. 29 Patienten (34,5 %) waren im Zeitraum 2000-2009 diagnostiziert worden, 55 (65,5 %) Patienten zwischen 2010 und 2018. Um eine aktuelle Stichprobe mit ausreichender Stichprobengröße zu erhalten, wurden Patienten in die vergleichende Analyse einbezogen, bei denen zwischen 2010 und 2018 eine PTLD diagnostiziert worden war. Die Studienpopulation umfasste 30 Patienten aus ATA129-EBV-302 (Datenschnitt vom 05.11.2021) und 55 Patienten aus ATA129-RS002. Zu den 30 Patienten der Studie ATA129-EBV-302 gehörten 14 Patienten (46,7 %) mit EBV⁺PTLD nach HCT, die vor Studienbeginn einen Rückfall erlitten hatten oder refraktär (R/R) gegenüber Rituximab waren, und 16 Patienten (53,3 %) mit EBV⁺PTLD nach Organtransplantation und R/R gegenüber Rituximab plus Chemotherapie vor Studienbeginn. Die 55 Patienten der Studie ATA129-RS002 umfassen 27 Patienten (49,1 %) mit EBV⁺PTLD nach HCT und R/R auf Rituximab und 28 (50,9 %) mit EBV⁺PTLD nach SOT und R/R auf Rituximab plus Chemotherapie. Weitere demografische- und Ausgangscharakteristika, Krankheitsrisikofaktoren und zeitbezogene Variablen der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-43 aufgeführt.

Die Analysemethoden waren mit denen der ursprünglichen Analyse identisch. Es wurden eine Propensity-Score-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnissgewichtung (SMRW) verwendet. Die aus dem logistischen Regressionsmodell geschätzte Verteilung der PS zeigte eine ausreichende Übereinstimmung zwischen dem externen Kontrollarm (Studie ATA129-RS002; Median 0,363; Q1, Q3: 0,220, 0,434) und dem Behandlungsarm (Studie ATA129-EBV-302; Median 0,439; Q1, Q3: 0,358, 0,517). Das PS-Verfahren führte zu einer 85,9 %igen Überlappung zwischen den ATA129-RS002- und ATA129-EBV-302-Populationen, was höher war als in der ursprünglichen Analyse (80,2 %). Zudem wurde ein Gleichgewicht der Post-Gewichtung für die Baseline-Kovariablen erreicht (Abbildung 9, Abbildung 10, Tabelle 4-50).

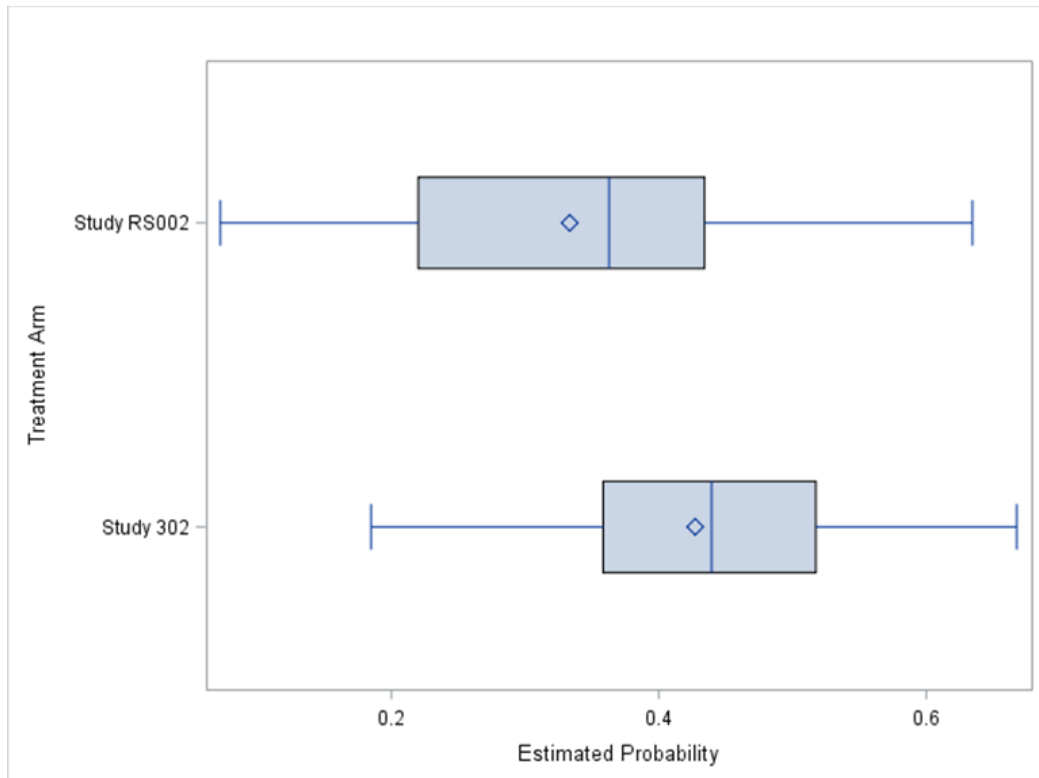


Abbildung 9: Boxplot der geschätzten bedingten Wahrscheinlichkeit, eine Behandlung zu erhalten, für den Behandlungsarm und den externen Kontrollarm - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 [12]

Die Ränder des Kastens geben den Intra-Quartilbereich (IQR) an, d. h. Werte zwischen Q1 und Q3. Die Raute steht für den Mittelwert, die Linie innerhalb des Kastens für den Median. Die unteren und oberen Antennen (Whisker) stellen die minimalen und maximalen Beobachtungen innerhalb eines Bereichs von $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ bis $Q3 + 1,5 \cdot IQR$ dar.

Tabelle 4-50: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 [12]

Kovariate	Standardisierte Mittelwertdifferenz		
	Nicht adjustiert	IPTW	SMRW
Risiko durch Alter			
Hoch (≥ 60 Jahre) vs. niedrig (< 60 Jahre)	0,314	0,033	-0,023
Risiko durch LDH			
Hoch (≥ 250 U/l) vs. niedrig (< 250 U/l)	0,288	0,047	-0,007
Fehlend vs. niedrig (< 250 U/l)	-0,538	-0,155	-0,004
Geschlecht			
Weiblich vs. männlich	0,202	0,003	-0,049
Frühes Auftreten der PTLD			
Ja vs. nein	-0,147	0,007	0,003
Transplantationstyp			
HCT vs. SOT	-0,049	0,051	-0,049
Extranodale Lokalisationen der PTLD			
Ja vs. nein	0,248	0,001	-0,030
Anzahl der vorangegangenen Therapien			
≥ 2 vs. 1	0,328	0,018	0,031
Zeit von der PTLD-Diagnose bis R/R	0,160	-0,026	0,085
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

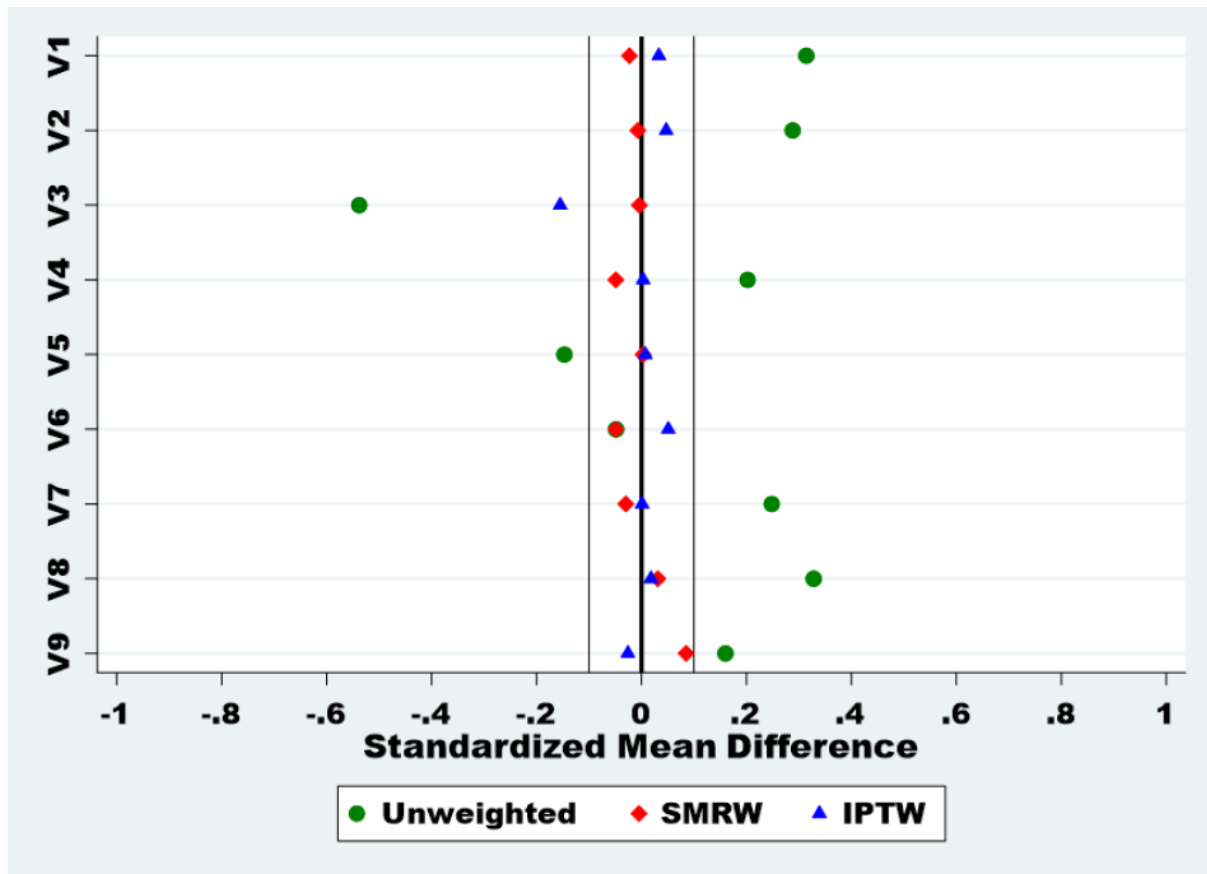


Abbildung 10: Vergleich der Baseline-Kovariaten vor und nach der Gewichtung - Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 [12]

V1: Risiko durch Alter (hoch vs. niedrig); V2: LDH-Risiko (hoch vs. niedrig); V3: LDH-Risiko (fehlend vs. niedrig); V4: Geschlecht (weiblich vs. männlich); V5: Frühes Auftreten der PTLD (ja vs. nein); V6: Transplantationstyp (HCT vs. SOT); V7: Extranodale Lokalisationen der PTLD (ja vs. nein); V8: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (≥ 2 vs. 1); V9: Zeit von der PTLD-Diagnose bis zum Rückfall/Refraktär

Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 listen die Behandlungen auf, welche die Patienten in Studie ATA129-RS002 erhielten.

Tabelle 4-51: Behandlung der Patienten mit EBV⁺ PTLD nach Organtransplantation, die auf Rituximab plus Chemotherapie nicht ansprechen

Behandlung	Studie ATA129-RS002 (N=48)	Anteil (%)
Rituximab	11	22,92
R-ESHAP, ESHAP	4	8,34
R-ICE, ICE	4	8,34
R-Bendamustin, Bendamustin	3	6,25
R-Brentuximab	3	6,25

Behandlung	Studie ATA129-RS002 (N=48)	Anteil (%)
Rituximab/Carboplatin/Etoposid	3	6,25
R-CHOP	3	6,25 ^a
Rituximab/Cyclophosphamid	2	4,17 ^a
Rituximab/GEMOX	2	4,17
Antivirale Therapie	1	2,08
COPADM2	1	2,08
DHAP	1	2,08
DHOAX	1	2,08
Everolimus	1	2,08
Gemcitabin/Cisplatin	1	2,08
Methotrexat/ARA-C/Vinblastin A	1	2,08
Rituximab/Cyclophosphamid/Prednisolon	1	2,08
Rituximab/CDOP	1	2,08
Rituximab/Gemcitabin/Dexamethason	1	2,08
Rituximab/Ifosfamid/Etoposid/Pixantrone	1	2,08
VACOP-B	1	2,08
a: selbst neu berechnet		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-52: Behandlung der Patienten mit EBV⁺ PTLD nach Stammzelltransplantation, die auf Rituximab nicht ansprechen

Behandlung	Studie ATA129-RS002 (N=36)	Anteil (%)
R-CHOP, CHOP	18	50,00
R-CVP, CVP	5	13,89
Rituximab	3	8,33
Cyclophosphamid, Etoposid	1	2,78
Cyclophosphamid	1	2,78
Daratumumab	1	2,78
Endoxan	1	2,78
Endoxan/Vindesin/CTC	1	2,78
Etoposid	1	2,78
Hyper-CVAD/Rituximab	1	2,78

Behandlung	Studie ATA129-RS002 (N=36)	Anteil (%)
Intrathekale Chemotherapie	1	2,78
Modifizierte COPADM	1	2,78
R-DHAP	1	2,78

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATA129-RS002 (Chart-Review)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
Dobrovina et al. 2012	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
Luo et al. 2020	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
Kazi et al. 2019	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der vier Studien, in denen das Gesamtüberleben nach Therapie mit gegenwärtig eingesetzten Therapien berichtet wird, wird insgesamt als hoch bewertet, da es sich um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt.

Damit entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Studien mit Tabelecleucel

Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALLELE (ATA129-EBV-302)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
EBV-CTL-201	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
11-130	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
95-024	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
ATA129-EAP-901	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
ATA129-SPU	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der sechs Zulassungsstudien wird insgesamt als hoch bewertet, da es sich um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt.

Damit entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Vergleichende Studie

Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – vergleichende Studie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Vergleichende Studie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der vergleichenden Studie wird als hoch bewertet, da in dieser Analyse Daten aus zwei einarmigen Datenerhebungen herangezogen werden.

Damit entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Tumoransprechen	Sicherheit und Verträglichkeit
ALLELE (ATA129-EBV-302)	ja	ja	ja
EBV-CTL-201	ja	ja	ja
11-130	ja	ja	ja
95-024	ja	ja	ja
ATA129-EAP-901	ja	ja	ja
ATA129-SPU	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie	Operationalisierung
ATA129-RS002 (Chart-Review)	Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von Beginn der nächsten systemischen Therapielinie (d. h. Datum des Beginns der nächsten systemischen Therapielinie nach Versagen von Rituximab bei Patienten nach HCT oder Rituximab plus Chemotherapie bei Patienten nach SOT) bis zum Datum des Todes, dem Ende der Nachbeobachtung, dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder <i>Lost-to-follow-up</i> . Das Gesamtüberleben (OS) wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt [6].
Dobrovina et al. 2012	Das Gesamtüberleben (OS) war in der Studie definiert als die Zeit von der Verabreichung der primären T-Zell-Therapie bis zum Datum des Todes (aufgrund EBV, Entwicklung einer akuten GvHD und/oder Entwicklung einer chronischen GvHD) oder der letzten Visite; Todesfälle aus anderen Ursachen wurden als konkurrierende Ereignisse betrachtet. Zum Zeitpunkt der Publikationseinreichung lag der Follow-up im Median bei 80 Monaten. Das Gesamtüberleben wurde mittels kumulativer Inzidenzfunktion geschätzt. Die Analyse der Kovariatenunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und den Respondern erfolgte mittels Fisher-Exakt-Test und dem Wilcoxon-Rangsummentest. Der Gray-Test wurde verwendet, um festzustellen, ob sich die kumulativen Inzidenzkurven je nach verabreichter Therapie unterschieden [8]. Für die Teilpopulation der Patienten nach Rituximab wurden die KM-Schätzer selbst berechnet.
Luo et al. 2020	Das Gesamtüberleben (OS) wurde im Rahmen der retrospektiven Analyse definiert als die Zeit vom Datum der PTLD-Diagnose bis zum Tod aus jeglicher Ursache oder bis zum Datum der letzten Nachuntersuchung. Für Patienten mit einer Zweitlinientherapie wurden jedoch keine gesonderten Auswertungen vorgenommen, sondern es liegen nur Informationen vor, ob die Patienten überlebten. Die Follow-up-Dauer betrug für alle Patienten der Studie im Median 365 (54–2.659) Tage [9].
Kazi et al. 2019	Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der letzten T-Zell-Gabe bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Follow-up-Dauer betrug für alle Patienten der Studie mehr als sechs Monate. Die Überlebensraten wurden unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet und das Gesamtüberleben als mediane Überlebenszeit mit dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt [10].

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Studien mit Tabelecleucel

Studie	Operationalisierung
ALLELE (ATA129-EBV-302)	Das Gesamtüberleben (OS) ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Nach Ende der Studienbehandlung wird das Überleben der Patienten bis zu zwei Jahre lang nach Tag 1 des ersten Therapiezyklus alle drei Monate und danach bis zu fünf Jahre lang alle sechs Monate erhoben. Die Nachbeobachtung endet mit dem Tod des Patienten, der Rücknahme der Einverständniserklärung, der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor oder

Studie	Operationalisierung
	<p>bei <i>Loss-to-follow-up</i> des Patienten.</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, bzw. Patienten mit <i>Loss-to-follow-up</i>, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch leben, zensiert.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>
EBV-CTL-201	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Das Überleben der Patienten wurde bis zu zwei Jahre lang alle drei Monate erhoben. Die Nachbeobachtung endet mit dem Tod des Patienten, der Rücknahme der Einverständniserklärung, der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor oder bei <i>Loss-to-follow-up</i> des Patienten.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 08.09.2020 [54].</p>
11-130	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Das Überleben der Patienten wurde bis zu einem Jahr lang erhoben. Die Nachbeobachtung endete mit dem Tod des Patienten, der Rücknahme der Einverständniserklärung, der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor oder bei <i>Loss-to-follow-up</i> des Patienten.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 01.03.2018 [54].</p>
95-024	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Für das Langzeitüberleben sah das Protokoll keine Nachbeobachtungszeit vor, und es wurde daher nicht bei allen Patienten nachverfolgt.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 21.05.2018 [54].</p>
ATA129-EAP-901	<p>Todesfälle werden im Rahmen der ärztlichen Dokumentation erfasst. Diese findet ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Die Berichterstattung zu einem späteren Zeitpunkt obliegt der individuellen Entscheidung des Arztes.</p> <p>Die Analyse basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>
ATA129-SPU	<p>Todesfälle werden im Rahmen der ärztlichen Dokumentation erfasst. Diese findet ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Die Berichterstattung zu einem späteren Zeitpunkt obliegt der individuellen Entscheidung des Arztes.</p> <p>Die Analyse basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – vergleichende Studie

Studie	Operationalisierung
Vergleichende	Die vergleichende Analyse basiert auf Daten der Studien ALLELE (ATA129-EBV-302) und dem Chart-Review ATA129-RS002, einer multizentrischen, nicht interventionellen, retrospektiven Studie zu Behandlungsergebnissen bei Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach HCT

Studie	Operationalisierung												
Studie	<p>oder SOT. Betrachtet wurden Patienten nach HCT und Rituximab bzw. nach SOT und Rituximab plus Chemotherapie.</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von Beginn der nächsten systemischen Therapielinie (d. h. Datum der ersten Tabelecleucel-Dosis für Patienten in Studie ATA129-EBV-302 bzw. Datum des Beginns der nächsten systemischen Therapielinie nach Versagen von Rituximab [HCT] oder Rituximab plus Chemotherapie [SOT] für Patienten in Studie RS002) bis zum Datum des Todes, dem Ende der Nachbeobachtung, dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder <i>Lost-to-follow-up</i>.</p> <p>Als Hauptanalyse wurde ein naiver Vergleich durchgeführt. Zur Untersuchung des Effekts potenzieller Confounder im Behandlungs- und Kontrollarm wurden als Sensitivitätsanalysen eine Propensity-Score-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitätsverhältnis-Gewichtung (SMRW) vorgenommen.</p> <p>Der Unterschied im OS wurde zwischen dem externen Kontrollarm (Patienten aus Studie RS002) und dem Behandlungsarm (Patienten aus Studie ATA129-EBV-302) mit Hilfe von ungewichteten und gewichteten Log-Rank-Tests verglichen. Der Gesamtüberlebensvorteil von Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung wurde als Hazard Ratio mit 95 %-KI unter Verwendung ungewichteter oder gewichteter Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodellen mit einer robusten „Sandwich“-Varianzschätzung quantifiziert [55]. In der Analyse zum Überleben wurde die Überlebenszeit bei Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt der maximalen Beobachtungszeit zensiert, um der Nachbeobachtungszeit in Studie ATA129-EBV-302 zu entsprechen.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden verschiedene Analysen durchgeführt, die in Tabelle 4-60 tabellarisch aufgelistet sind:</p> <p>Tabelle 4-60: Übersicht der Analysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der vergleichenden Studie</p> <table border="1" data-bbox="368 1093 1385 1328"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 1104 683 1160">Datum des Datenschnitts der Studie ALLELE</th> <th data-bbox="691 1104 831 1126">Indexdatum</th> <th data-bbox="839 1104 1377 1160">Patientenkohorte aus der Studie ATA129-RS002</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 1171 683 1205">07.05.2021</td> <td data-bbox="691 1171 831 1205">Start der Folgetherapie</td> <td data-bbox="839 1171 1377 1205">Alle Patienten mit Folgetherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1216 683 1249">05.11.2021</td> <td data-bbox="691 1216 831 1249">Start der Folgetherapie</td> <td data-bbox="839 1216 1377 1249">Alle Patienten mit Folgetherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1261 683 1294">05.11.2021</td> <td data-bbox="691 1261 831 1294">Start der Folgetherapie</td> <td data-bbox="839 1261 1377 1317">Patienten mit Folgetherapie und PTL-Diagnose ab 2010</td> </tr> </tbody> </table>	Datum des Datenschnitts der Studie ALLELE	Indexdatum	Patientenkohorte aus der Studie ATA129-RS002	07.05.2021	Start der Folgetherapie	Alle Patienten mit Folgetherapie	05.11.2021	Start der Folgetherapie	Alle Patienten mit Folgetherapie	05.11.2021	Start der Folgetherapie	Patienten mit Folgetherapie und PTL-Diagnose ab 2010
Datum des Datenschnitts der Studie ALLELE	Indexdatum	Patientenkohorte aus der Studie ATA129-RS002											
07.05.2021	Start der Folgetherapie	Alle Patienten mit Folgetherapie											
05.11.2021	Start der Folgetherapie	Alle Patienten mit Folgetherapie											
05.11.2021	Start der Folgetherapie	Patienten mit Folgetherapie und PTL-Diagnose ab 2010											

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Zulassungsstudien sowie den in der Recherche zur ZVT identifizierten Untersuchungen handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnistabellen und -grafiken

Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit der aktuellen Standardtherapie

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)
Alle Patienten					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	84	58 (69,0)	5,4 (2,5; 12,4) ^b	n. v.	n. v.
Patienten nach Organtransplantation					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	48	n. v.	9,7 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	20	8 (40,0)	46,4 (0; 103,9)	70,0 % ^c (n. v.; n. v.)	n. v.
Patienten nach Stammzelltransplantation					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	36	n. v.	2,0 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Dobrovina et al. 2012	22	13 (59,1)	29,2 ^b (6,7; 104,9) ^b	62,3 ^b (8,3; 67,1)	52,0 ^b (17,3; 78,8)
Luo et al. 2020	23	16 (69,6)	n. v.	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	28	23 (82,1)	1,2 (0,6; 1,8)	32,1 ^c (n. v.; n. v.)	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: eigene Berechnung c: aus Grafik abgelesen					

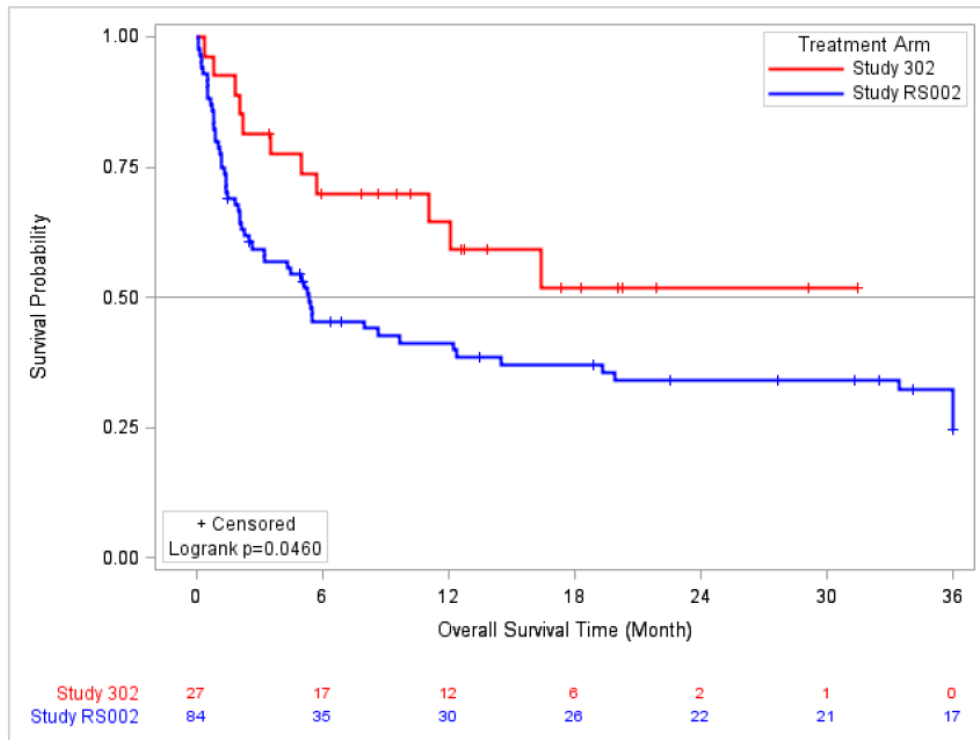


Abbildung 11: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in Studie ATA129-RS002 (Chart-Review) – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie

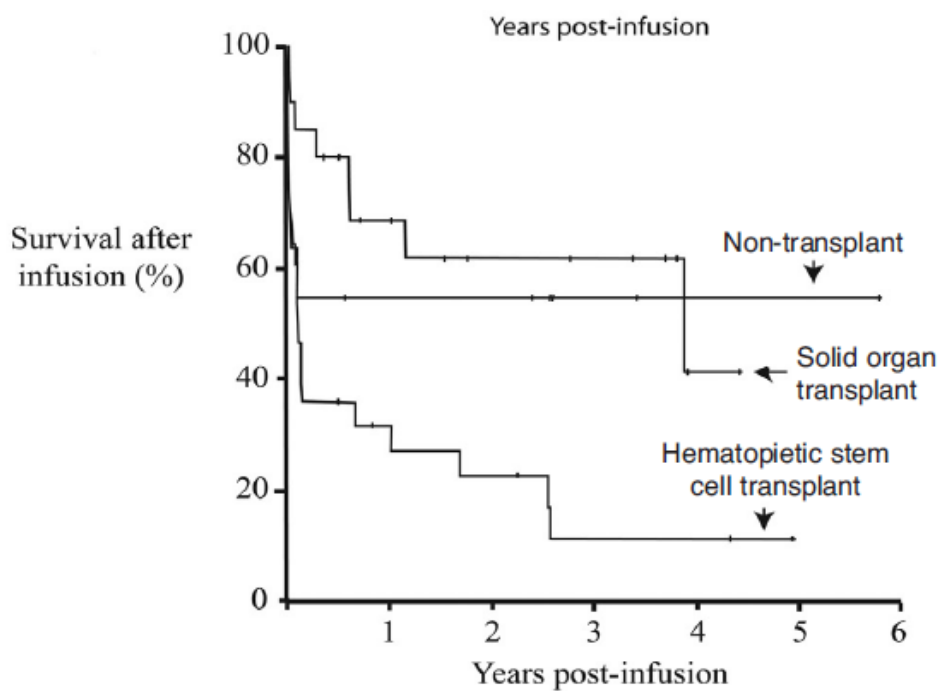


Abbildung 12: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Jahre) in der Studie Kazi et al. 2019 – Patienten jeweils nach Organtransplantation und Stammzelltransplantation

Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

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)
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.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Figure 2.3.1-1.5 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Responder vs Non-responder Per IORA (Tab-cel EBV+ FTLD Subjects) Full Analysis Set

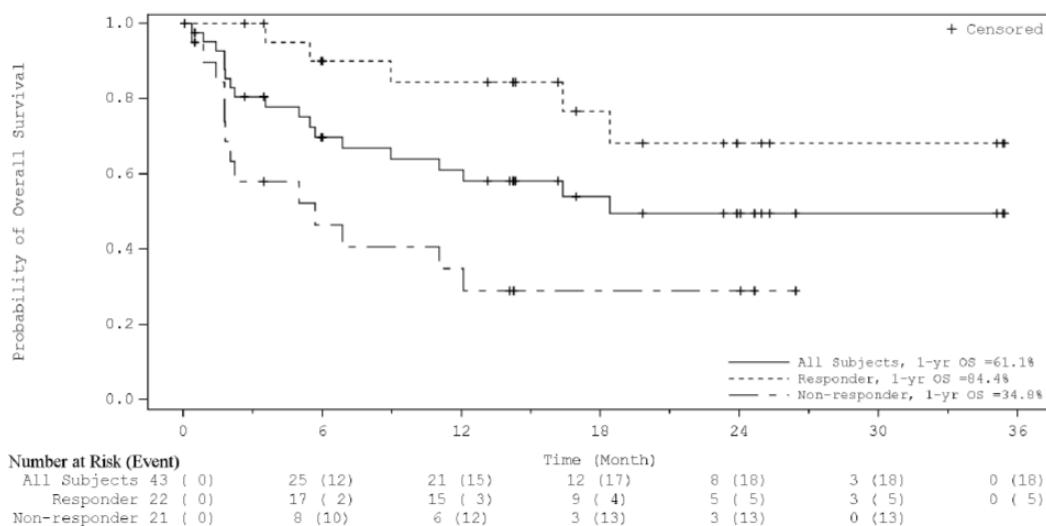


Abbildung 13: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – alle Patienten

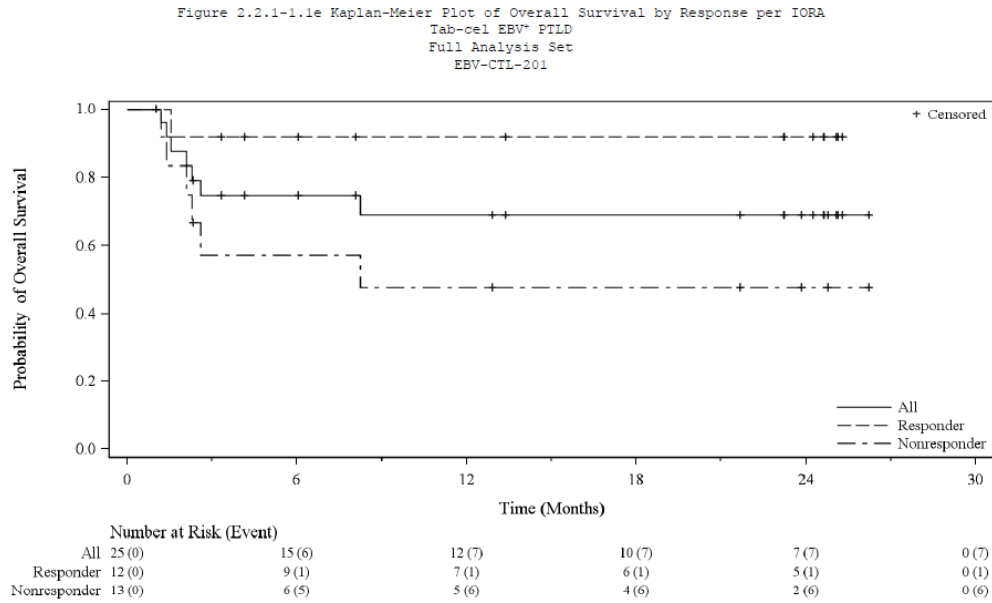


Abbildung 14: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – alle Patienten

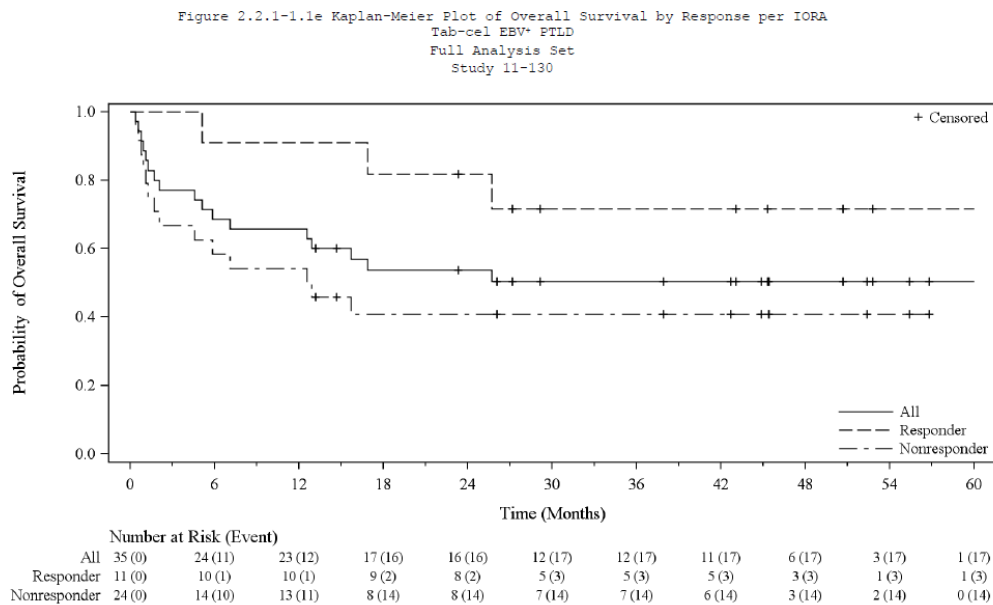


Abbildung 15: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – alle Patienten

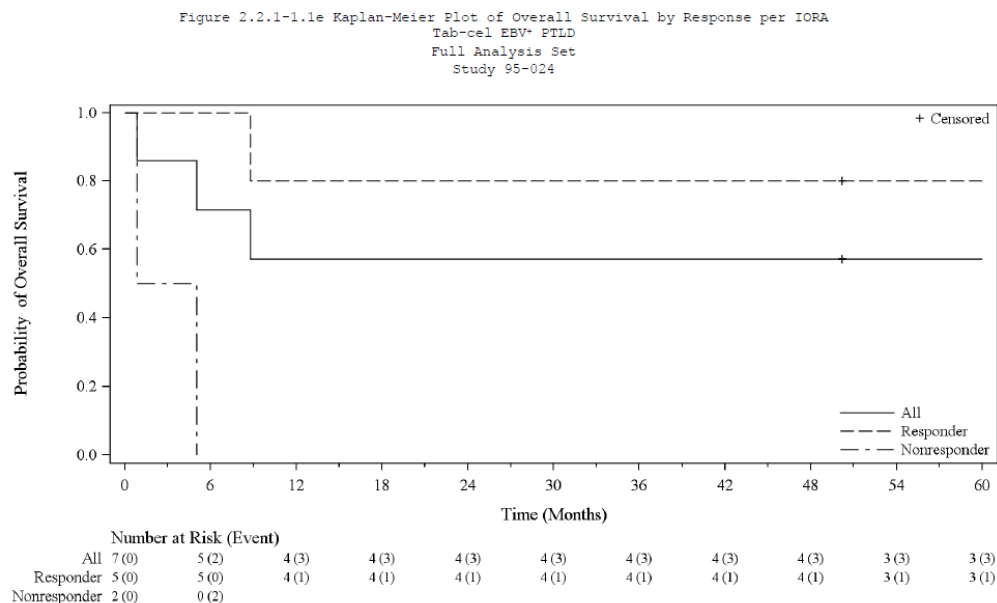


Abbildung 16: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – alle Patienten

Weitere KM-Kurven zum Gesamtüberleben für die anderen Studien lagen zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

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]
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.
ATA129-SPU	32 ^b	7 (21,9)	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Das FAS-Set der SOT-Kohorte (N=34) umfasste zwei Patienten, die in der Vortherapie kein Rituximab erhalten hatten

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]
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)

(CD20-negativ) und für eine Chemotherapie nicht geeignet waren. Im Sinne einer konservativen Betrachtung werden hier die Daten ohne diese beiden Patienten berichtet.

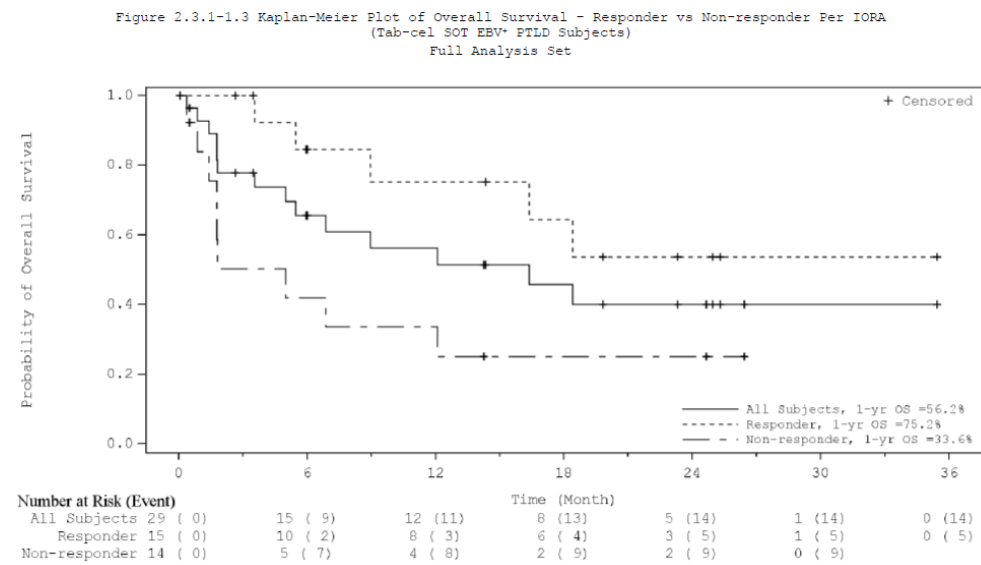


Abbildung 17: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Patienten nach Organtransplantation

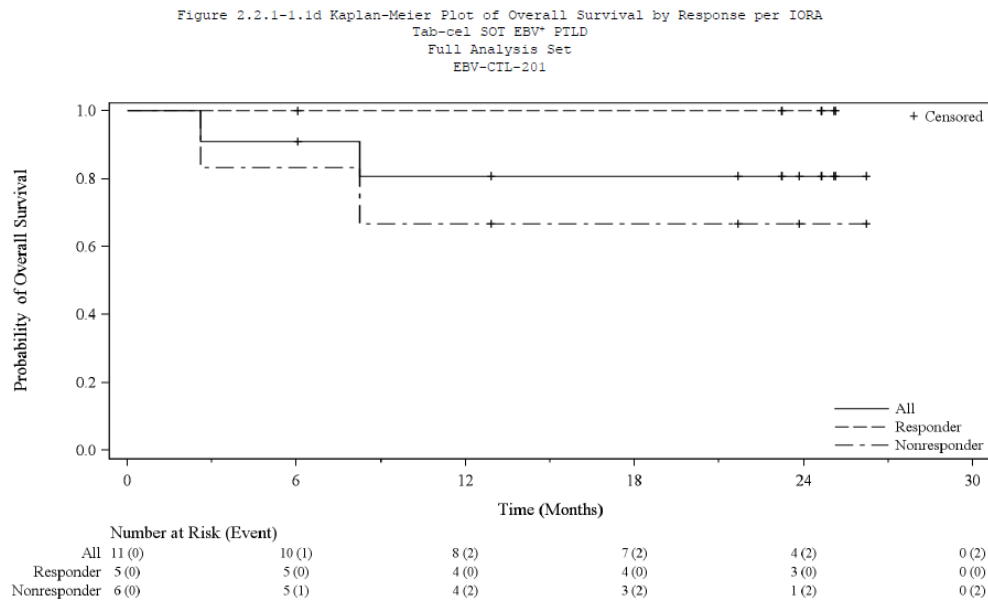


Abbildung 18: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – Patienten nach Organtransplantation

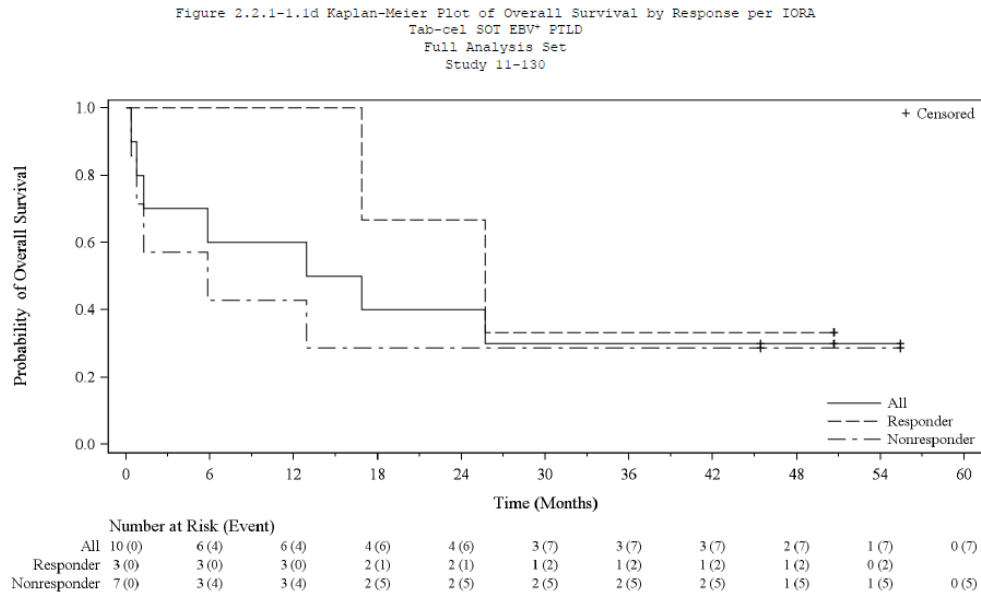


Abbildung 19: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – Patienten nach Organtransplantation

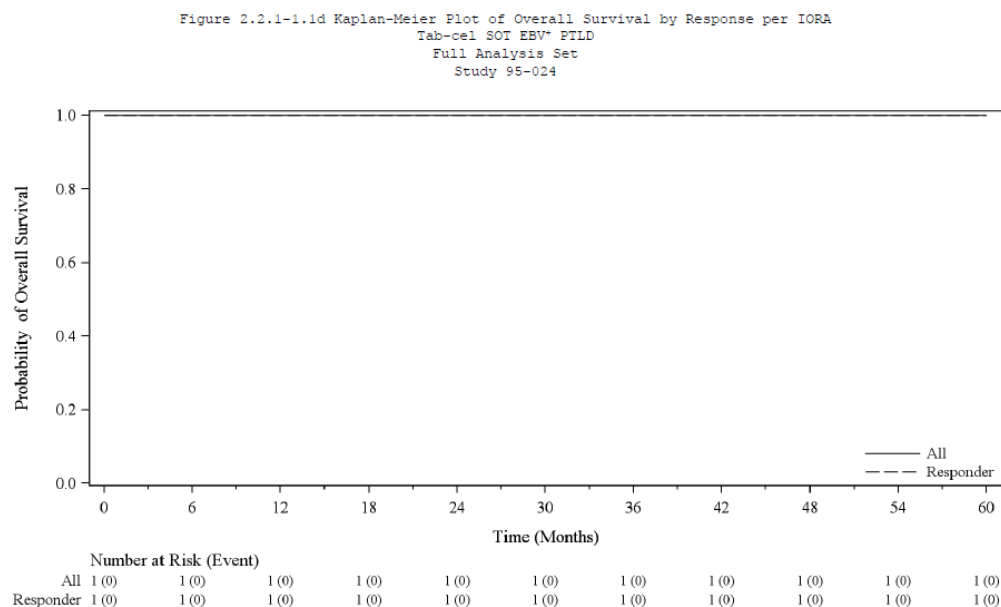


Abbildung 20: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – Patienten nach Organtransplantation

Weitere KM-Kurven zum Gesamtüberleben für die anderen Studien lagen zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dokuments nicht vor.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

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]
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.] ^b	61,5 [30,8; 81,8] ^b	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

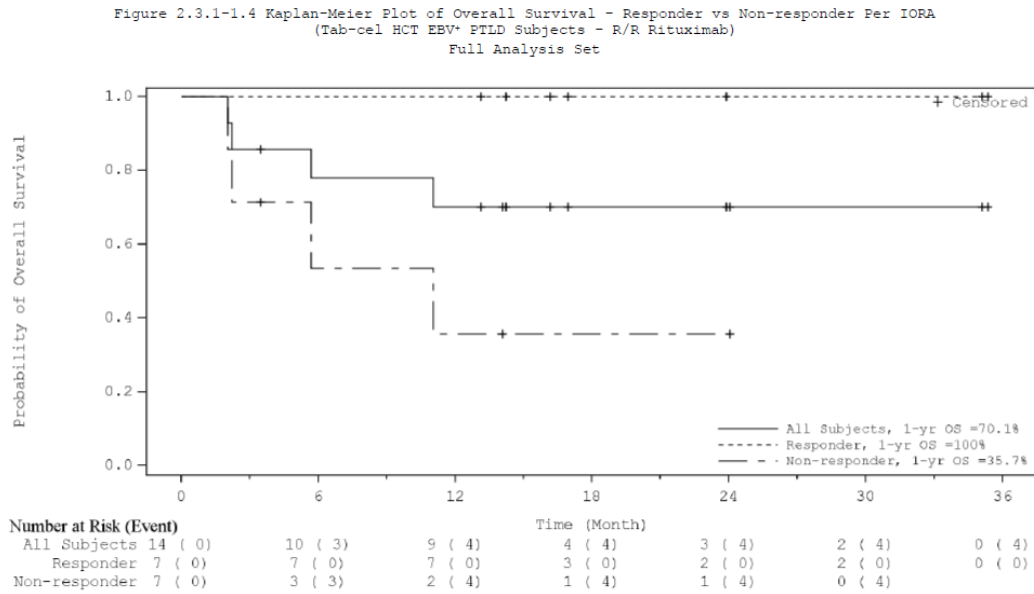


Abbildung 21: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Patienten nach Stammzelltransplantation

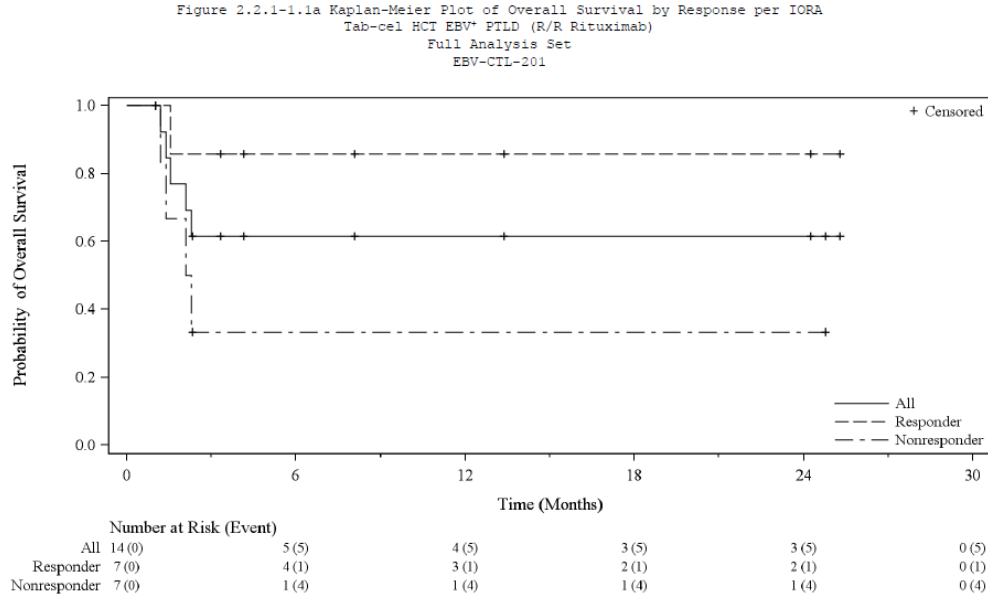


Abbildung 22: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – Patienten nach Stammzelltransplantation

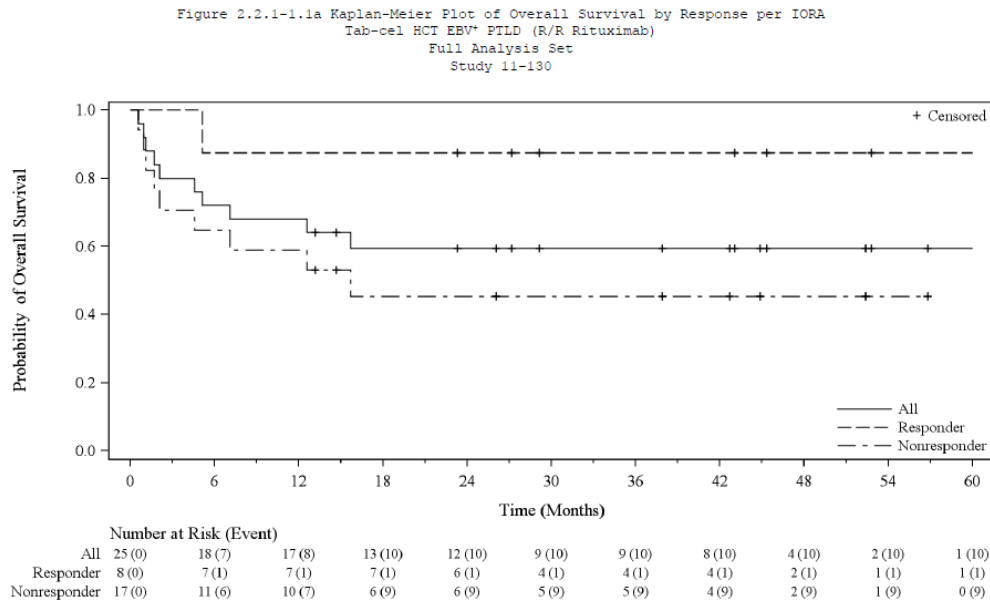


Abbildung 23: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 11-130 – Patienten nach Stammzelltransplantation

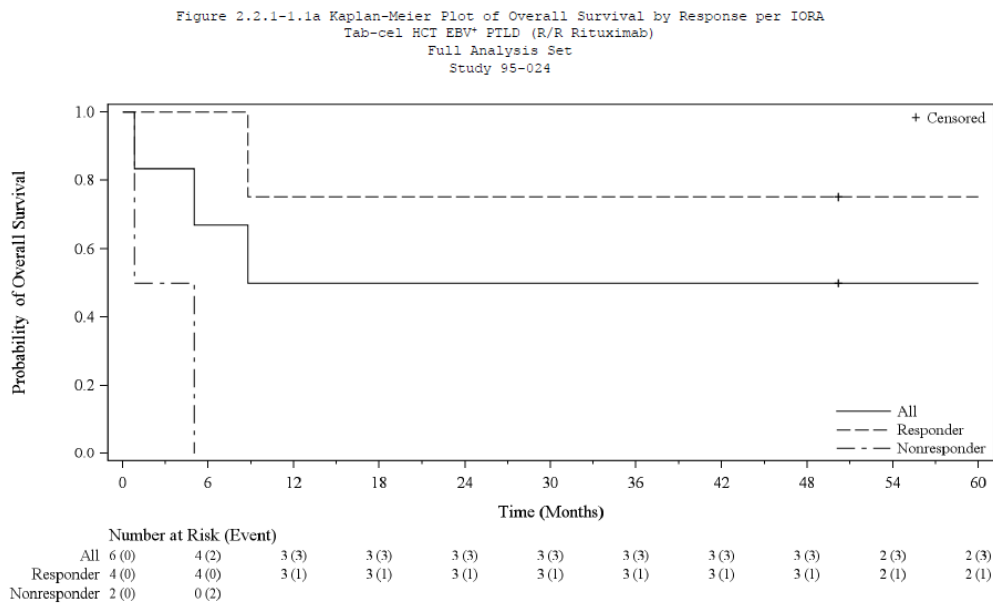


Abbildung 24: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie 95-024 – Patienten nach Stammzelltransplantation

Weitere KM-Kurven zum Gesamtüberleben für die anderen Studien lagen zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor.

Vergleichende Studie

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie

Studie	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV- 302) (N=27 ^d)	Vergleichsarm ATA129-RS002 (Chart-Review) (N=84)
Überlebensstatus		
Gestorben, n (%)	11 (40,7)	58 (69,0)
Zensiert, n (%)	16 (59,3)	26 (31,0)
OS (Kaplan-Meier), Monate		
Median [95 %-KI], nicht adjustiert	n. e. [5,7; n. e.]	5,4 [2,5; 12,4]
Median [95 %-KI], IPTW-adjustiert ^b	16,4 [5,7; n. e.]	5,1 [2,3; 9,7]
Median [95 %-KI], SMRW-adjustiert ^c	n. e. [5,7; n. e.]	3,3 [1,8; 5,5]
Behandlungsunterschied		
Model ^a	p-Wert	HR [95 %-KI]
Nicht adjustiert	0,038	0,52 [0,28; 0,96]
IPTW-adjustiert ^b	0,016	0,42 [0,21; 0,85]
SMRW-adjustiert ^c	0,005	0,40 [0,21; 0,75]
<p>a: Alle Modelle wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit robuster Sandwich-Varianzschätzung erstellt.</p> <p>b: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 113 vs. 110</p> <p>c: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 27,0 vs. 25,8</p> <p>d: Datenschnitt 07.05.2021</p>		

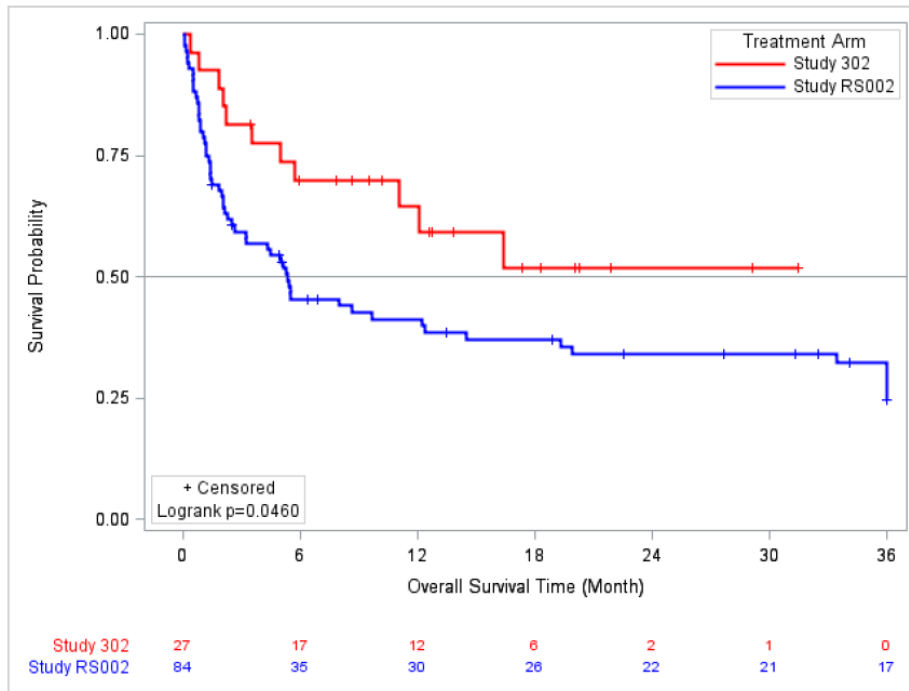


Abbildung 25: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021

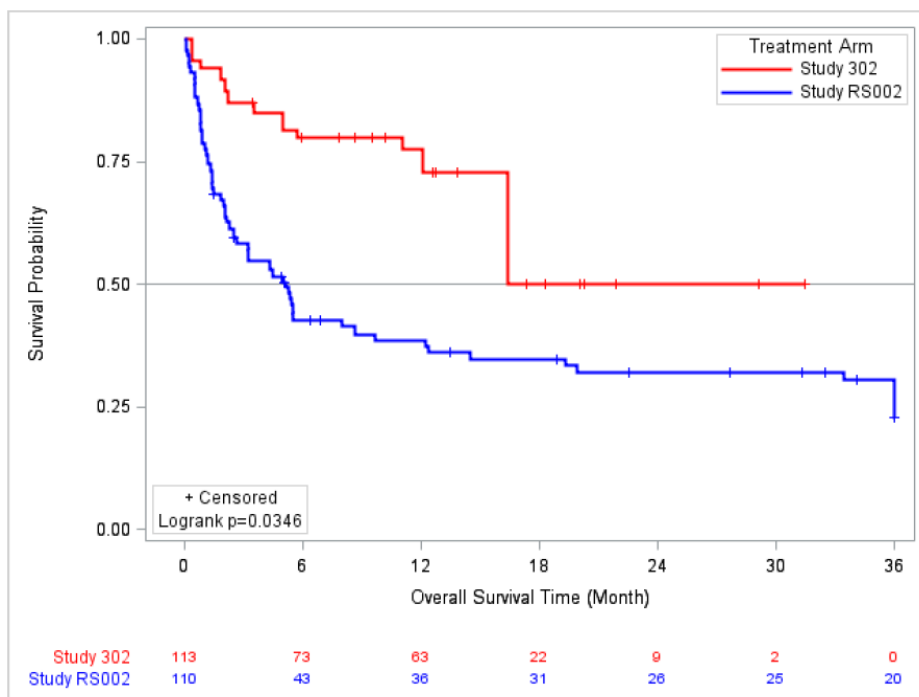


Abbildung 26: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021

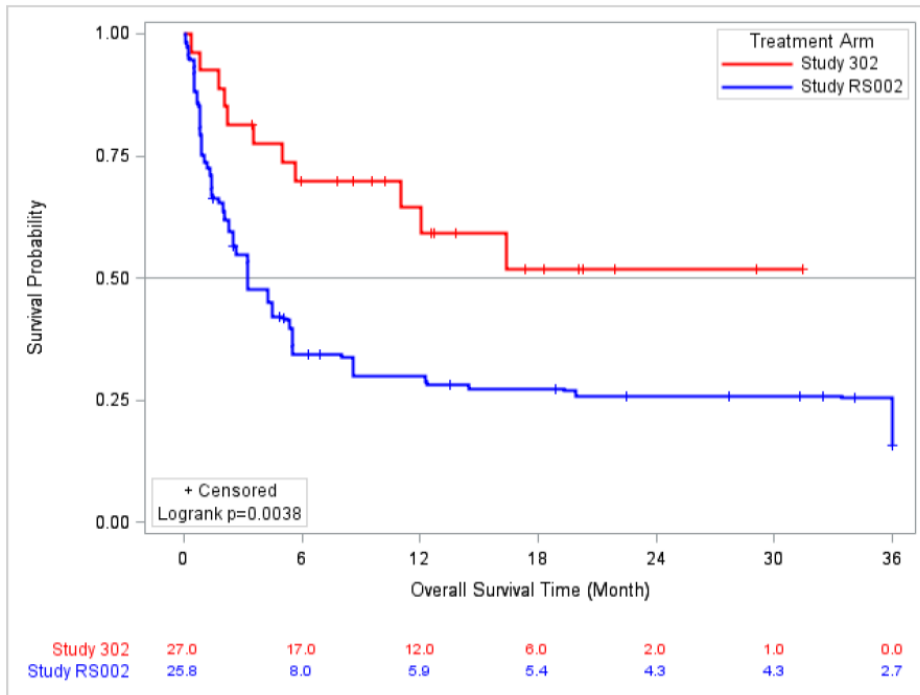


Abbildung 27: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 07.05.2021

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose

Studie	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302) (N=30 ^d)	Vergleichsarm ATA129-RS002 (Chart-Review) (N=84)
Überlebensstatus		
Gestorben, n (%)	11 (36,7)	58 (69,0)
Zensiert, n (%)	19 (63,3)	26 (31,0)
OS (Kaplan-Meier), Monate		
Median [95 %-KI], nicht adjustiert	63,3 (25,1; 191,3)	15,2 (8,7; 23,3)
Median [95 %-KI], IPTW-adjustiert ^b	63,3 (19,9; 191,3)	14,2 (8,4; 22,0)
Median [95 %-KI], SMRW-adjustiert ^c	63,3 (25,1; 191,3)	13,3 (6,1; 20,0)
Behandlungsunterschied		
Model ^a	p-Wert	HR [95 %-KI]
Nicht adjustiert	0,007	0,46 (0,26; 0,81)
IPTW-adjustiert ^b	0,005	0,37 (0,19; 0,74)
SMRW-adjustiert ^c	0,002	0,37 (0,20; 0,69)
<p>a: Alle Modelle wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit robuster Sandwich-Varianzschätzung erstellt.</p> <p>b: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 108 vs. 113</p> <p>c: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,3</p> <p>d: Datenschnitt 05.11.2021</p>		

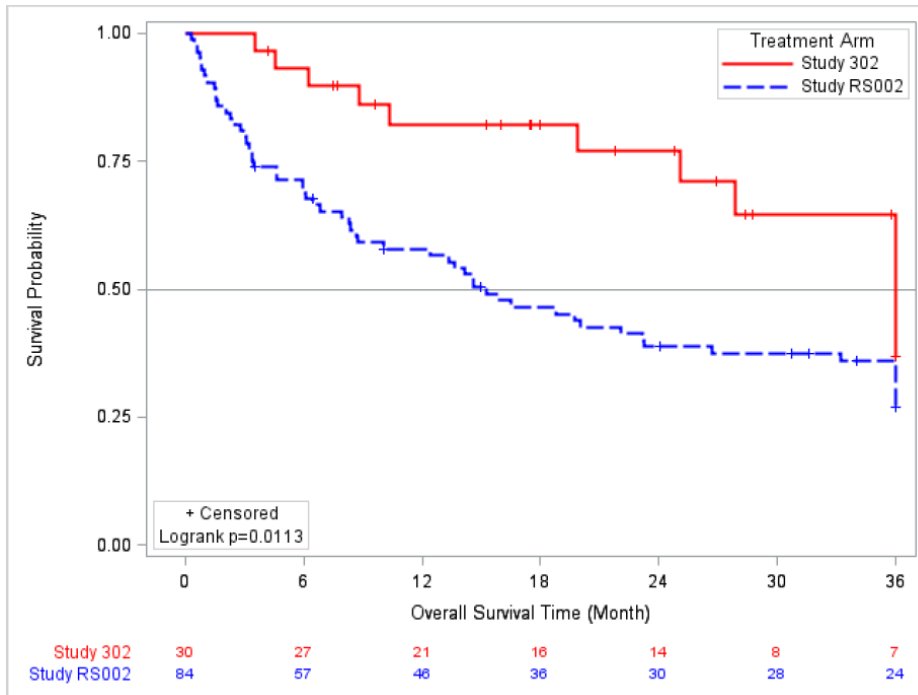


Abbildung 28: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021

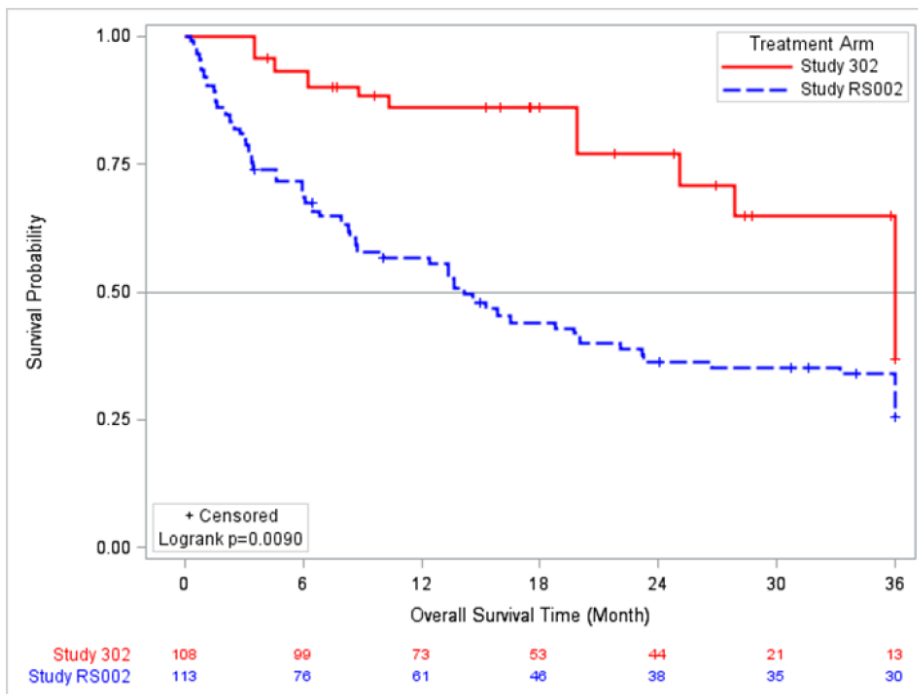


Abbildung 29: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021

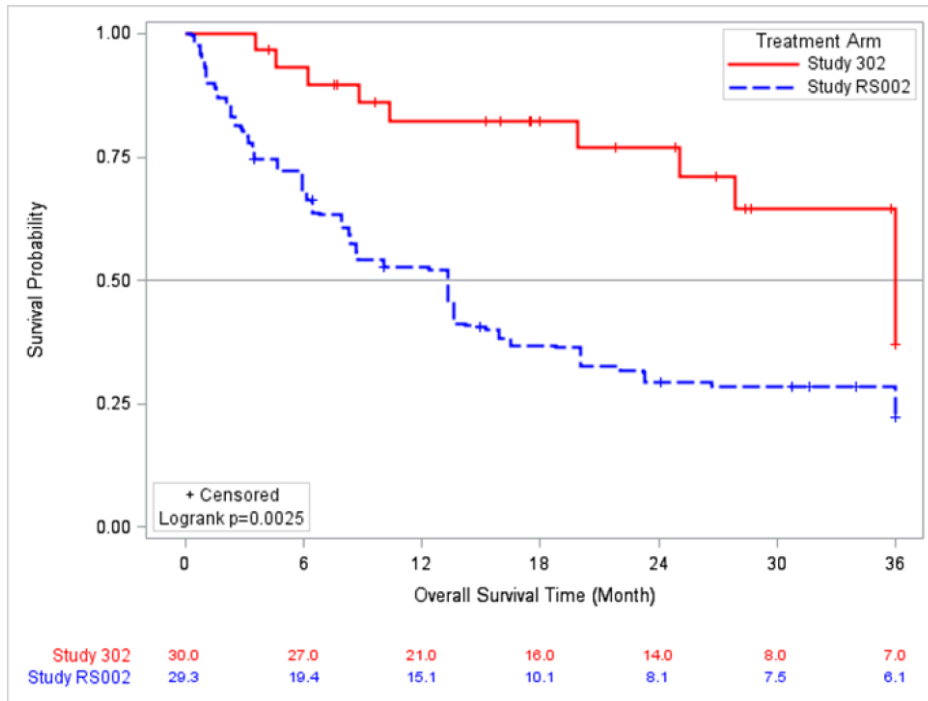


Abbildung 30: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vergleichende Studie; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010

Studie	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302) (N=30 ^d)	Vergleichsarm ATA129-RS002 (Chart-Review) (N=55)
Überlebensstatus		
Gestorben, n (%)	11 (36,7)	36 (65,5)
Zensiert, n (%)	19 (63,3)	19 (34,5)
OS (Kaplan-Meier), Monate		
Median [95 %-KI], nicht adjustiert	n. e. (11,0; n. e.)	4,5 (2,1; 19,4)
Median [95 %-KI], IPTW-adjustiert ^b	n. e. (11,0; n. e.)	3,3 (2,1; 9,7)
Median [95 %-KI], SMRW-adjustiert ^c	n. e. (11,0; n. e.)	3,3 (1,5; 5,5)
Behandlungsunterschied		
Model ^a	p-Wert	HR [95 %-KI]
Nicht adjustiert	0,019	0,46 (0,24; 0,88)
IPTW-adjustiert ^b	0,004	0,34 (0,16; 0,70)
SMRW-adjustiert ^c	0,002	0,35 (0,18; 0,68)
<p>a: Alle Modelle wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells mit robuster Sandwich-Varianzschätzung erstellt.</p> <p>b: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 82,8 vs. 84,7</p> <p>c: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,7</p> <p>d: Datenschnitt 05.11.2021</p>		

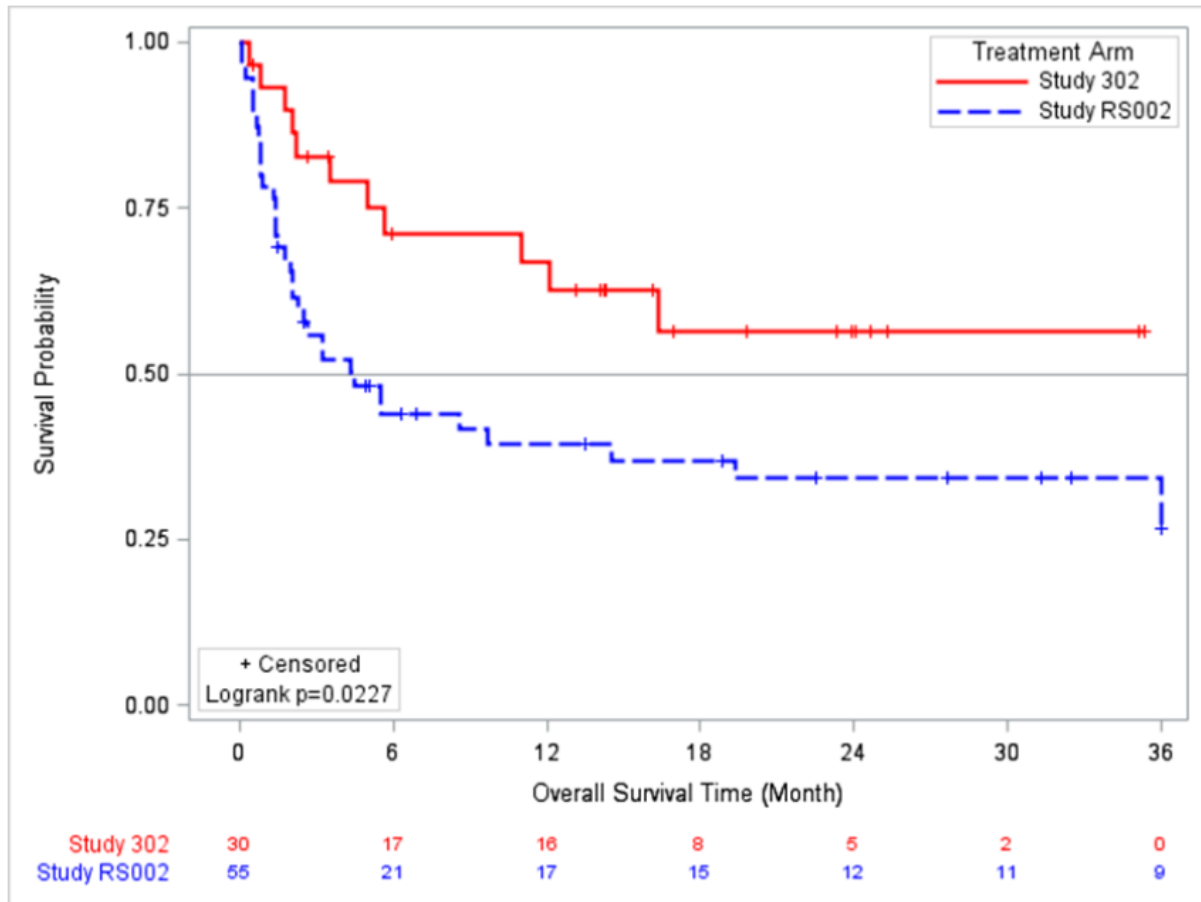


Abbildung 31: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – nicht adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010

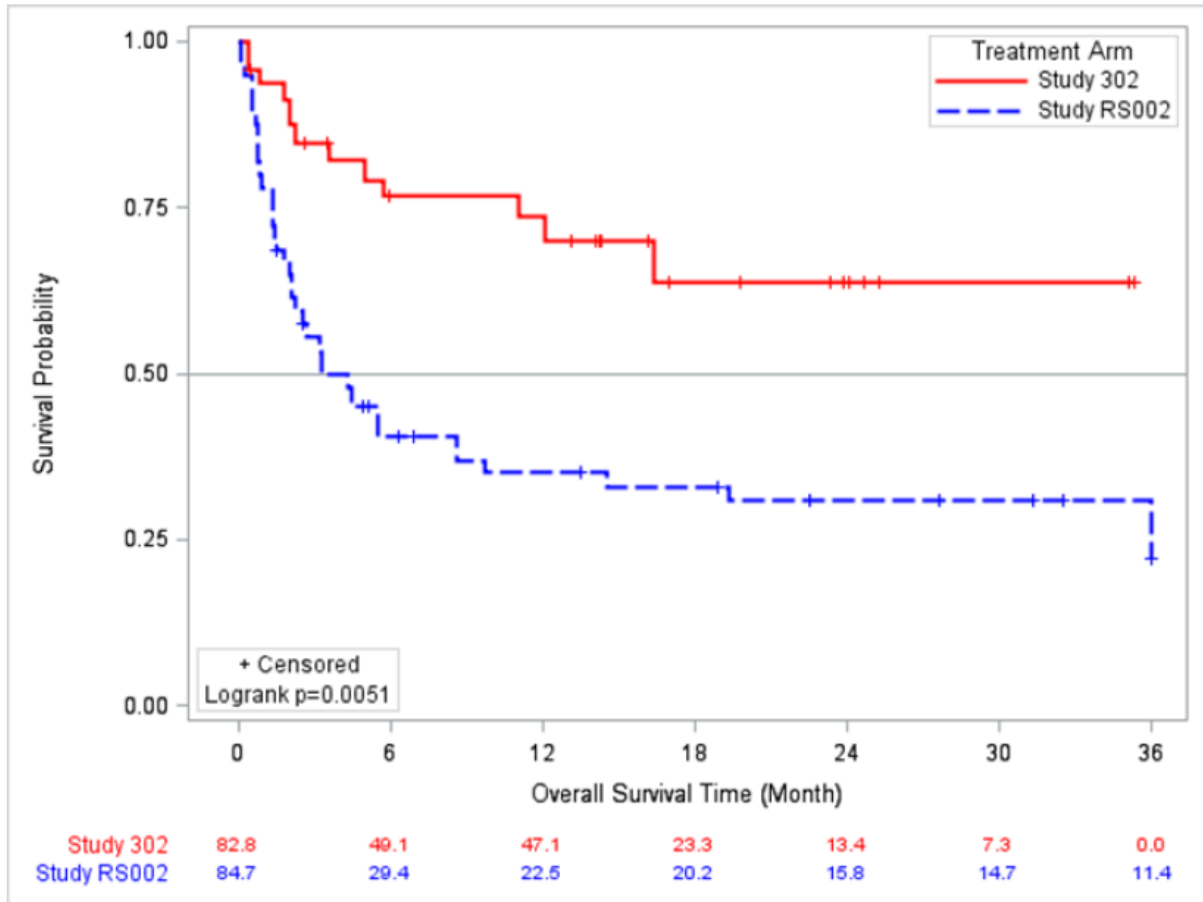


Abbildung 32: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – IPTW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010

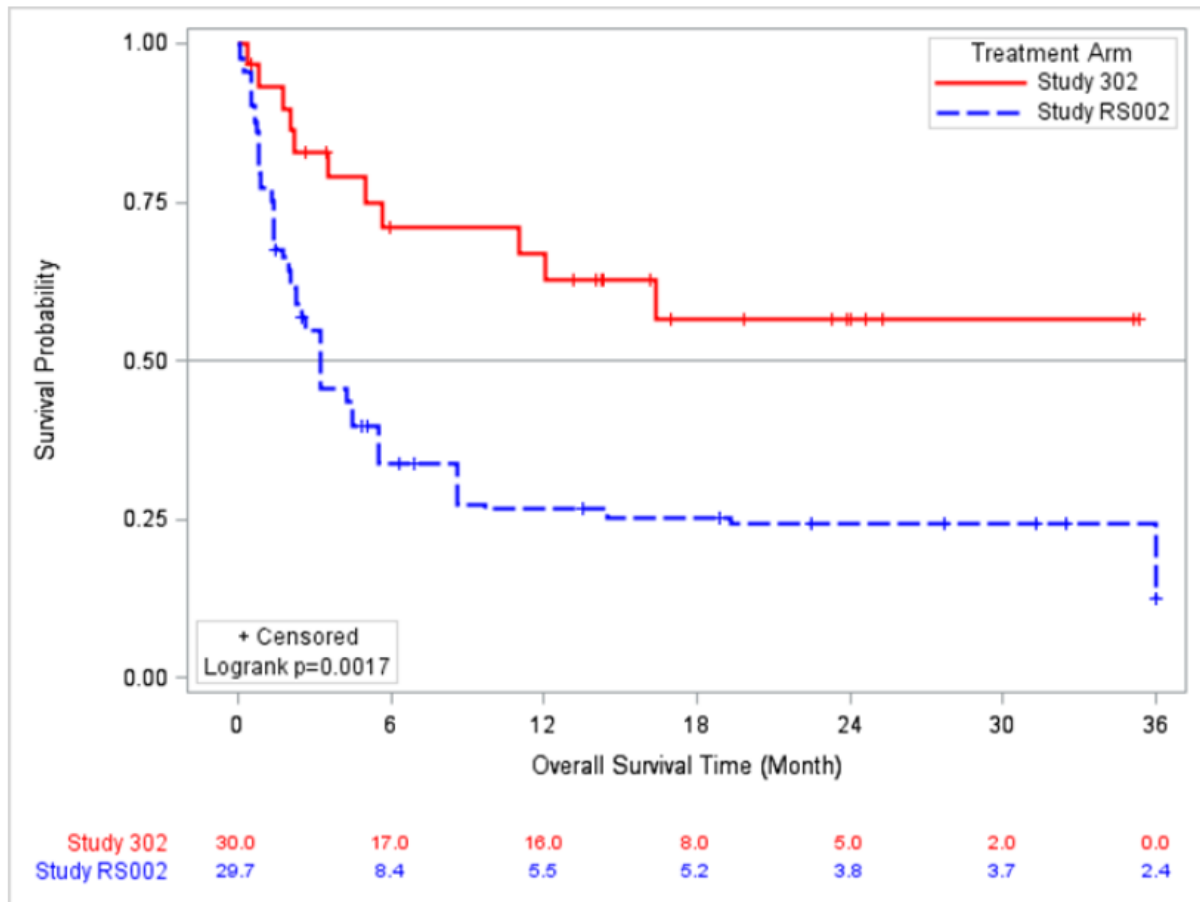


Abbildung 33: KM-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der vergleichenden Studie – SMRW-adjustiert; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Datenschnitt ALLELE: 05.11.2021; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010

Zusammenfassung

Studien mit der aktuellen Standardtherapie

ATA129-RS002 (Chart-Review)

Im Patientenkollektiv, welches im Chart-Review untersucht wurde, starben insgesamt 58 der 84 Patienten (69,0 %; Tabelle 4-61). Das OS betrug 5,4 (95 %-KI [2,5; 12,4]) Monate (Tabelle 4-61). Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten Monat 12 und 24 nach Beginn der Therapie liegen nicht vor.

Dobrovina et al. 2012

In der Kohorten-Studie *Dobrovina et al. 2012* starben insgesamt 13 von 22 Patienten (59,1 %) mit EBV⁺ PTLD nach HCT und Erhalt einer T-Zell-Therapie (DLI oder EBV-CTL; Tabelle 4-61). Acht Patienten mit DLI (88,9 %) verstarben, 1 Patient überlebte (11,1 %). Von

den EBV-CTL-behandelten Patienten verstarben 5 Patienten (38,5 %), und 8 Patienten (61,5 %) überlebten.

Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 80,0 Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 29,2 Monate (95 %-KI [6,7; 104,9]). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten betrug 62,3 % (95 %-KI [8,3; 67,1]) sowie nach 24 Monaten 52,0 % (95 %-KI [17,3; 78,8]).

Luo et al. 2020

In der retrospektiven Analyse *Luo et al. 2020* zu Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT und Erhalt einer T-Zell-Therapie (DLI oder EBV-CTL) starben insgesamt 16 von 23 Patienten (69,6 %; Tabelle 4-61). Die Nachbeobachtungszeit betrug für alle Patienten der Studie im Median 365 Tage (54–2.659). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten liegen nicht vor.

Kazi et al. 2019

In der Langzeitstudie *Kazi et al. 2019* zur Nachbeobachtung von Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT und HCT sowie Erhalt EBV-spezifischer CTL starben insgesamt 8 von 20 Patienten (40,0 %) nach SOT; der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 46,4 Monate (95 %-KI [0; 103,9]; Tabelle 4-61). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 70 %.

In der Gruppe der Patienten nach HCT starben insgesamt 23 von 28 Patienten (82,1 %); der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 1,2 Monate (95 %-KI [0,6; 1,8]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten lag bei 32,1 %.

Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten

Über alle sechs Studien hinweg umfasste das FAS insgesamt 183 Patienten. Von diesen wurden 43 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT oder HCT in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) behandelt, 67 Patienten in den supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=25, 11-130 N=35, 95-024 N=7) und 73 Patienten in den Studien ATA129-EAP-901 (N=19) und ATA129-SPU (N=54) aus den Härtefallprogrammen.

Die gepoolte Analyse der vier klinischen Studien ATA129-EBV-302, EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 belegt, dass die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie ATA129-EBV-302 und gepoolt über alle vier klinischen Studien konsistent sind [12].

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) starben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 insgesamt 18 von 43 Patienten (41,9 %) mit EBV⁺ PTLD (Tabelle 4-62). Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 11,0 (0,1-35,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 18,4 Monate (95 %-KI [6,9; n. e.]). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 61,1 % (95 %-KI [43,7; 74,5]) sowie 49,5 % [31,3; 65,3].

Supportive klinische Studien

In den supportiven klinischen Studien starben 40,3 % der Patienten. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 14,7 (0,4-84,0) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde in keiner der Studien erreicht und lag entsprechend gepoolt bei n. e. [12,9; n. e.]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 65,9 % (95 %-KI [52,9; 76,1]) und 58,7 % (95 %-KI [45,4; 69,8]) [54].

Härtefallprogramme

In den beiden Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU waren 15,8 % (3 von 19 Patienten) und 37,0 % (20 von 54 Patienten) bis zum Datum des Datenschnitts vom 05.11.2021 gestorben. Die Behandlungszeiten lagen im Median bei 2,3 (0,3-12,0) Monaten in ATA129-EAP-901 und 1,2 (0,03-13,1) Monaten in Studie ATA129-SPU, und es war ein Monat Nachbeobachtung vorgesehen. KM-Schätzer zum Gesamtüberleben sowie zum Überleben nach 12 Monaten und 24 Monaten lagen für beide Studien nicht vor.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Das FAS umfasste insgesamt 94 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach einer Organtransplantation. Von diesen waren zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts 29 Patienten in die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) aufgenommen, 22 Patienten in die supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=11, 11-130 N=10, 95-024 N=1) und ferner 43 Patienten in die Härtefallprogramme ATA129-EAP-901 (N=9) und ATA129-SPU (N=34).

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) starben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 insgesamt 14 von 29 Patienten (48,3 %) mit EBV⁺ PTLD nach SOT (Tabelle 4-63). Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 6,0 (0,1-35,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 16,4 Monate (95 %-KI [5,0; n. e.]). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 56,2 % (95 %-KI [34,6; 73,2]) sowie 40,1 % [19,7; 59,7].

Supportive klinische Studien

In den supportiven klinischen Studien starben bis zum jeweiligen Datenschnitt 40,9 % der Patienten (EBV-CTL-201: 2 von 11 Patienten [18,2 %], 11-130: 7 von 10 Patienten [70,0 %], 95-024: 0 von 1 Patient [0,0 %]). Die Nachbeobachtungszeiten lagen im Median bei 22,5 (0,4-72,5) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde nicht erreicht (n. e. [8,2; n. e.]). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 72,4 % (95 %-KI [48,6; 86,6]) und 62,4 % [38,5; 79,2] [54].

Härtefallprogramme

In der Studie ATA129-EAP-901 war bis zum Datum des Datenschnitts vom 05.11.2021 kein Patient verstorben (0 von 9 Patienten), in Studie ATA129-SPU waren bis zu diesem Zeitpunkt 20,6 % (7 von 34 Patienten) gestorben. Die Behandlungszeiten lagen im Median bei 2,3 (0,5-

12,0) Monaten in ATA129-EAP-901 und 1,8 (0,03-13,1) Monaten in Studie ATA129-SPU, und es wäre ein Monat Nachbeobachtung vorgesehen. KM-Schätzer zum Gesamtüberleben sowie zum Überleben nach 12 Monaten und 24 Monaten lagen für beide Studien nicht vor.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Insgesamt erhielten in den zulassungsrelevanten Studien 89 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach einer Stammzelltransplantation mindestens eine Dosis Tabelecleucel. Von diesen waren zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts 14 Patienten in die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), 45 Patienten in die supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=14, 11-130 N=25, 95-024 N=6) und ferner 30 Patienten in die Studien ATA129-EAP-901 (N=10) und ATA129-SPU (N=20) eingeschlossen.

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) starben 4 von 14 Patienten (28,6 %) mit EBV⁺ PTLD nach HCT bis zum Datum des Datenschnitts vom 05.11.2021 (Tabelle 4-64). Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 14,1 (2,0-35,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde nicht erreicht (n. e. [5,7; n. e.] Monate). Die Überlebenschancen nach 12 Monaten und 24 Monaten betrugen jeweils 70,1 % (95 %-KI [38,5; 87,6]).

Supportive klinische Studien

In den supportiven klinischen Studien starben bis zum jeweiligen Datenschnitt 40 % der Patienten (EBV-CTL-201: 5 von 14 Patienten [35,7 %], 11-130: 10 von 25 Patienten [40,0 %], 95-024: 3 von 6 Patienten [50,0 %]). Die Nachbeobachtungszeiten lagen im Median bei 13,2 (0,6-84,0) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde in allen drei Studien nicht erreicht (n. e. [7,1; n. e.]). Die Überlebenschancen nach 12 Monaten und 24 Monaten betrugen 62,5 % (95 %-KI [46,1; 75,2]) und 56,9 % (95 %-KI [40,4; 70,4]).

Härtefallprogramme

In den beiden Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU waren 30,0 % (3 von 10 Patienten) und 65,0 % (13 von 20 Patienten) bis zum Datum des Datenschnitts vom 05.11.2021 gestorben. Die Behandlungszeiten lagen im Median bei 2,4 (0,3-3,2) Monaten in ATA129-EAP-901 und 0,5 (0,03-4,5) Monaten in Studie ATA129-SPU, und es war ein Monat Nachbeobachtung vorgesehen. KM-Schätzer zum Gesamtüberleben sowie zum Überleben nach 12 Monaten und 24 Monaten lagen für beide Studien nicht vor.

Vergleichende Studie

Die Kaplan-Meier-Analyse zum Gesamtüberleben der Patienten in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302; SOT-R+C und HCT kombiniert) und der in der klinischen Praxis behandelten Patienten im externen Kontrollarm aus der Studie ATA129-RS002 (Chart-Review) ergab eine signifikant niedrigere Sterblichkeitsrate der mit Tabelecleucel behandelten Patienten (Abbildung 25). Das unadjustierte OS in Studie ATA129-EBV-302

war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.05.2021 im Median noch nicht erreicht (95 %-KI [5,7; n. e.]) und betrug im externen Kontrollarm 5,4 (95 %-KI [2,5; 12,4]) Monate (Tabelle 4-65). Ähnliche Ergebnisse zum OS ergaben sich bei den adjustierten Ergebnissen unter Verwendung der IPTW-Methode (ALLELE: Median 16,4 [95 %-KI (5,7; n. e.)] Monate vs. ATA129-RS002: 5,1 [95 %-KI (2,3; 9,7)] Monate) und der SMRW-Methode (ALLELE: Median n. e. [95 %-KI (5,7; n. e.)] Monate vs. ATA129-RS002: 3,3 [95 %-KI (1,8; 5,5)] Monate). Eine deskriptive Analyse, in der die einzelnen Kohorten aus den Interventions- und externen Kontrollarmen verglichen worden waren, deutete auf einen Überlebensvorteil von Tabelecleucel in jeder der SOT- und HCT-Subgruppen hin. In der Gruppe an Patienten nach SOT betrug das Gesamtüberleben im Median 16,4 vs. 9,7 Monate (Behandlung vs. Kontrolle), bei der HCT-Gruppe im Median n. e. vs. 2,0 Monate (Behandlung vs. Kontrolle). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vergleichenden Analyse, dass Tabelecleucel im Vergleich zur Behandlung in der bisherigen klinischen Praxis einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben in der Studienpopulation bietet; die nicht adjustierte HR betrug 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,96] und die adjustierte HR lag zwischen 0,40 und 0,42 (95 %-KI [0,21; 0,75] und [0,21; 0,85]); Tabelle 4-65 und Abbildung 25 bis Abbildung 27).

Die Ergebnisse der von der EMA zusätzlich angeforderten Überlebensanalyse unter Verwendung der ursprünglichen Kovariaten und eines anderen Indexdatums (Datum der PTLD-Diagnose bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder dem Ende der Nachbeobachtung bzw. dem Datenstichtag) von Patienten der ursprünglichen Studienpopulation aus ATA129-RS002 sowie des jüngsten Datenschnitts der Studie ATA129-EBV-302 vom 05.11.2021 ergaben ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil unter Therapie mit Tabelecleucel (nicht adjustiertes HR: 0,46 (95 %-KI [0,26; 0,81]); adjustiertes HR: 0,37 (95 %-KI IPTW [0,19; 0,74] und SMRW [0,20; 0,69]; Tabelle 4-66 und Abbildung 28 bis Abbildung 30).

Die Überlebensschätzungen ab Zeitpunkt der PTLD-Diagnose für Patienten nach Organtransplantation oder nach Stammzelltransplantation deuten ebenfalls auf einen Überlebensvorteil von Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung hin: Das Gesamtüberleben in der Gruppe der SOT-Patienten betrug im Median 63,3 Monate gegenüber 23,3 Monaten (Behandlung vs. Kontrolle) und bei den HCT-Patienten 39,1 Monate gegenüber 3,4 Monaten (Behandlung vs. Kontrolle).

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens unter Verwendung einer aktuelleren Stichprobe (PTLD-Diagnosejahr 2010-2018) nahmen die Hazard Ratios weiter ab, was den Vorteil von Tabelecleucel gegenüber der Therapie in der Praxis untermauert.

Die Kaplan-Meier-Schätzung ohne Adjustierung ergab eine signifikant niedrigere Sterblichkeit bei Patienten, die mit Tabelecleucel behandelt worden waren, im Vergleich zu den Patienten des Kontrollarms, die eine Standardbehandlung erhalten hatten (siehe Abbildung 31). Dieses Ergebnis wird durch Analysen nach Adjustierung mit der IPTW- und SMRW-Methode bestätigt (Abbildung 32 und Abbildung 33). Im nicht adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell mit robuster Varianzschätzung zeigt Tabelecleucel einen signifikanten OS-Vorteil im Vergleich zur Standardbehandlung mit einer HR von 0,46 (95 %-KI [0,24; 0,88]; Tabelle 4-67). Diese Assoziation verstärkt sich nach Adjustierung mit

den Methoden IPTW (HR 0,34; 95 %-KI [0,16; 0,70]) und SMRW (HR 0,35; 95 %-KI [0,18; 0,68]). Eine deskriptive Analyse deutet auf einen Überlebensvorteil von Tabelecleucel sowohl bei Patienten nach SOT als auch nach HCT hin. Im Fall der Patienten nach SOT betrug das Gesamtüberleben im Median 16,4 vs. 9,7 Monate (Behandlung vs. Kontrolle). Bei Patienten nach HCT wurde das Gesamtüberleben im Median unter der Behandlung nicht erreicht im Vergleich zu 2,0 Monaten unter Standardtherapie (Kontrolle).

4.3.2.3.2 Tumoransprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – Studien mit Tabelecleucel

Studie	Operationalisierung
ALLELE (ATA129- EBV-302)	<p>Die objektive Ansprechrate (ORR) ist der primäre Endpunkt der Studie. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR) gemäß Lugano-Klassifikation [48] mit LYRIC-Erweiterung (<i>Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria</i>) [47] nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 2 verschiedenen HLA-Restriktionen.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgt jeweils am Ende eines Zyklus durch das IORA-Komitee (<i>Independent Oncologic Response Adjudication</i>) auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen, während die Bewertungen des Prüfarztes als Grundlage für klinische Entscheidungen herangezogen werden. Nach Ende der Studienbehandlung wird das Ansprechen der Patienten bis zu zwei Jahre lang alle drei Monate erhoben.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Wird eine neue, nicht im Prüfplan vorgesehene PTLD-Behandlung begonnen, so werden die Daten zum Ansprechen nach Beginn der neuen Behandlung in der Analyse zensiert.</p> <p>Für die beiden Kohorten (SOT und HCT) lautet die Nullhypothese $ORR \leq 20\%$. Wenn für eine Kohorte die untere Grenze des 95 %-KI der ORR $>20\%$ liegt, wird die Nullhypothese für die entsprechende Kohorte verworfen.</p> <p>Die Analyse des ORR basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>
EBV-CTL- 201	<p>Die objektive Ansprechrate (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie. Sie war definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR) gemäß Lugano-Klassifikation [48] nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte durch den Prüfarzt sowie für die <i>Integrated Efficacy Analysis</i> (ISE) durch das IORA-Komitee auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Ansprechen der Patienten bis zu zwei Jahre lang alle drei Monate erhoben.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wurde unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Für die primäre Analyse wurden alle Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die Analyse des ORR nach IORA-Bewertung basierend auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 08.09.2020 präsentiert [54].</p>
11-130	<p>Die objektive Ansprechrate war der primäre Endpunkt der Studie. Sie war definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR). Eine CR wurde definiert als vollständiges Verschwinden aller klinischen und radiologischen Anzeichen eines Lymphoms, bestätigt durch eine Biopsie des betroffenen Gewebes, wenn angezeigt, für</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mindestens 3 Wochen nach Abschluss eines Zyklus mit Tabelecleucel. Ein PR war definiert als eine Verkleinerung aller lymphatischen Läsionen um 50 % oder mehr, die durch computertomographische (CT) oder magnetresonanztomographische (MRT) Messungen des Tumolvolumens festgestellt wurde und mindestens 3 Wochen nach Abschluss eines Zyklus von Tabelecleucel anhielt. Die Anzahl an Änderungen der Restriktionen war nicht spezifiziert.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte durch den Prüfarzt sowie für die Integrated Efficacy Analysis (ISE) durch das IORA-Komitee auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Ansprechen der Patienten bis zu einem Jahr lang alle drei Monate erhoben.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wurde unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Für die primäre Analyse wurden alle Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die Analyse des ORR nach IORA-Bewertung basierend auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 01.03.2018 [54].</p>
95-024	<p>Die objektive Ansprechrate war der primäre Endpunkt der Studie. Sie war definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR). Eine CR wurde definiert als vollständiges Verschwinden aller klinischen und radiologischen Anzeichen eines Lymphoms, bestätigt durch eine Biopsie des betroffenen Gewebes, wenn angezeigt, für mindestens 3 Wochen nach Abschluss eines Zyklus von Tabelecleucel. Ein PR war definiert als eine Verkleinerung aller lymphatischen Läsionen um 50 % oder mehr, die durch computertomografische (CT) oder magnetresonanztomographische (MRT) Messungen des Tumolvolumens festgestellt wurde und mindestens drei Wochen nach Abschluss eines Zyklus von Tabelecleucel anhielt. Die Anzahl an Änderungen der Restriktion war nicht spezifiziert.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte durch den Prüfarzt sowie für die Integrated Efficacy Analysis (ISE) durch das IORA-Komitee auf Grundlage der in der Studienbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Ansprechen der Patienten bis zu einem Jahr lang alle drei Monate erhoben.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wurde unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Für die primäre Analyse wurden alle Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die Analyse des ORR nach IORA-Bewertung basierend auf dem FAS des finalen Datenschnitts vom 21.05.2018 berichtet [54].</p>
ATA129-EAP-901	<p>Die objektive Ansprechrate ist der primäre Endpunkt der Studie. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR) gemäß Lugano-Klassifikation [48] mit LYRIC-Erweiterung [47] und den RECIST (<i>Recist Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)-Kriterien [49] nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu vier verschiedenen HLA-Restriktionen.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte durch den Prüfarzt 30 Tage nach der letzten Studienmedikation sowie für die Integrated Efficacy Analysis (ISE) durch das IORA-Komitee auf Grundlage der in der Studienbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Für die primäre Analyse werden alle Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt.</p> <p>Die Analyse des ORR nach IORA-Bewertung basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>
ATA129-SPU	<p>Die objektive Ansprechrate ist der primäre Endpunkt der Studie. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) bzw. Teilansprechen (PR) nach Verabreichung von Tabelecleucel.</p> <p>Die Bewertung der objektiven Ansprechrate erfolgt seitens des behandelnden Arztes für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhalten haben, sowie für die Integrated Efficacy Analysis (ISE) durch das IORA-Komitee auf Grundlage der in der Studienbank</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.</p> <p>Nachfolgende Tabelecleucel-Chargen werden entweder mit gleicher HLA-Restriktion verabreicht, wenn ein klinisches Ansprechen vorliegt, oder mit einer anderen HLA-Restriktion (Restriktionswechsel), wenn das Ansprechen auf den vorhergehenden Zyklus ein Fortschreiten der Krankheit (PD) ist. Die Anzahl von Änderungen der Restriktionen ist nicht spezifiziert.</p> <p>Im Rahmen der Nachbeobachtung wird das Ansprechen der Patienten 30 Tage sowie erneut sechs Monate nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation bewertet.</p> <p>Die objektive Ansprechrate wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie mit den korrespondierenden KM-Kurven dargestellt. Für die primäre Analyse werden alle Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt.</p> <p>Die Analyse des ORR nach IORA-Bewertung basiert auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [53].</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Zulassungsstudien handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnistabellen

Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	22 (51,2) [35,5; 66,7] <0,0001	12 (27,9) [15,3; 43,7] n. v.	10 (23,3) [11,8; 38,6] n. v.
EBV-CTL-	25	12 (48,0) [27,8; 68,7]	3 (12,0) [n. v.; n. v.]	9 (36,0) [n. v.; n. v.]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
201		n. v.	n. v.	n. v.
11-130	35	11 (31,4) [16,9; 49,3] n. v.	6 (17,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	7	5 (71,4) [29,0; 96,3] n. v.	4 (57,1) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129- EAP-901	19	13 (68,4) [43,4; 87,4] n. v.	8 (42,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (26,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	54	26 (48,1) [34,3; 62,2] n. v.	16 (29,6) [n. v.; n. v.] n. v.	10 (18,5) [n. v.; n. v.] n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
ALLELE (ATA129- EBV-302)	29	15 (51,7) [32,5; 70,6] 0,0001	6 (20,7) [8,0; 39,7] n. v.	9 (31,0) [15,3; 50,8] n. v.
EBV-CTL- 201	11	5 (45,5) [16,7; 76,6] n. v.	2 (18,2) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (27,3) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	10	3 (30,0) [6,7; 65,2] n. v.	1 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	1	1 (100,0) [2,5; 100] n. v.	1 (100,0) [n. v.; n. v.] n. v.	0 [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129- EAP-901	9	6 (66,7) [29,9; 92,5] n. v.	4 (44,4) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (22,2) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	34	19 (55,9) [37,9; 72,8] n. v.	11 (32,4) [n. v.; n. v.] n. v.	8 (23,5) [n. v.; n. v.] n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
ALLELE (ATA129- EBV-302)	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] 0,0116	6 (42,9) [17,7; 71,1] n. v.	1 (7,1) [0,2; 33,9] n. v.
EBV-CTL- 201	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] n. v.	1 (7,1) [n. v.; n. v.] n. v.	6 (42,9) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	25	8 (32,0) [14,9; 53,5] n. v.	5 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (12,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	6	4 (66,7) [22,3; 95,7] n. v.	3 (50,0) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (16,7) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129- EAP-901	10	7 (70,0) [34,8; 93,3] n. v.	4 (40,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (30,0) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	20	7 (35,0) [15,4; 59,2] n. v.	5 (25,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Zusammenfassung**Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten**

Die gepoolte Analyse der vier klinischen Studien ATA129-EBV-302, EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 belegt, dass die Ergebnisse zum Tumoransprechen (ORR; definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen bzw. Teilansprechen) in der Studie ATA129-EBV-302 und gepoolt über alle vier klinischen Studien konsistent sind [12].

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) erreichten 22 von 43 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (12 Patienten [27,9 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [23,3 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrates von 51,2 % (95 %-KI [35,5; 66,7]; Tabelle 4-69).

Supportive klinische Studien

In den gepoolten supportiven klinischen Studien erreichten 28 von 67 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen

(13 Patienten [19,4 %]) oder Teilansprechen (15 Patienten [22,4 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrate von 41,8 % (95 %-KI [29,8; 54,5]; [54]).

Härtefallprogramme

In Studie ATA129-EAP-901 erreichten 13 von 19 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (8 Patienten [42,1 %]) oder Teilansprechen (5 Patienten [26,3 %]) mit einer objektiven Ansprechrate von 68,4 % (95 %-KI [43,4; 87,4]; IORA; Tabelle 4-69). In Studie ATA129-SPU erreichten 26 von 54 Patienten mit EBV⁺ PTLD ein bestes Gesamtansprechen entweder als vollständiges Ansprechen (16 Patienten [29,6 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [18,5 %]) mit einer objektiven Ansprechrate von 48,1 % (95 %-KI [34,3; 62,2]; IORA).

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) erreichten 15 von 29 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (6 Patienten [20,7 %]) oder Teilansprechen (9 Patienten [31,0 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrate von 51,7 % (95 %-KI [32,5; 70,6]; Tabelle 4-70).

Supportive klinische Studien

In den gepoolten supportiven klinischen Studien erreichten 9 von 22 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (4 Patienten [18,2 %]) oder Teilansprechen (5 Patienten [22,7 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrate von 40,9 % (95 %-KI [20,7; 63,6]; [54]).

Härtefallprogramme

In Studie ATA129-EAP-901 erreichten 6 von 9 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT ein bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (4 Patienten [44,4 %]) oder Teilansprechen (2 Patienten [22,2 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrate von 66,7 % (95 %-KI [29,9; 92,5]; Tabelle 4-70). In Studie ATA129-SPU erreichten 19 von 34 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (11 Patienten [32,4 %]) oder Teilansprechen (8 Patienten [23,5 %]) gemäß Beurteilung des behandelnden Arztes mit einer objektiven Ansprechrate von 55,9 % (95 %-KI [37,9; 72,8]).

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) erreichten 7 von 14 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (6 Patienten [42,9 %]) oder Teilansprechen (1 Patient [7,1 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrate von 50,0 % (95 %-KI [23,0; 77,0]; Tabelle 4-71).

Supportive klinische Studien

In den supportiven klinischen Studien gepoolt erreichten 19 von 45 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (9 Patienten [20,0 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [22,2 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrates von 42,2 % (95 %-KI [27,7; 57,8]) [54].

Härtefallprogramme

In Studie ATA129-EAP-901 erreichten 7 von 10 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (4 Patienten [40,0 %]) oder Teilansprechen (3 Patienten [30,0 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrates von 70,0 % (95 %-KI [34,8; 93,3]; Tabelle 4-71). In Studie ATA129-SPU erreichten 7 von 20 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (5 Patienten [25,0 %]) oder Teilansprechen (2 Patienten [10,0 %]) gemäß Beurteilung des behandelnden Arztes mit einer objektiven Ansprechrates von 35,0 % (95 %-KI [15,4; 59,2]).

4.3.2.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – Studien mit Tabelecleucel

Studie	Operationalisierung
ALLELE (ATA129- EBV-302)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 24.0 nach SOC und PT kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE-Version 5.0 bewertet.</p> <p>Der Schweregrad von UE, die nicht nach CTCAE-Kriterien bewertet wurden, wurde anhand der folgenden Regeln ermittelt: leicht (Grad 1), mittelschwer (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).</p> <p>Zusätzlich wurde eine akute GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst.</p> <p>Für die chronische GvHD wurde der Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer) durch einen globalen Bewertungsalgorithmus gemäß den Konsensskriterien des <i>National Institute of Health</i> definiert.</p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines Aufflackerns der Tumorerkrankung wurde in Abschnitt 15.4 der Protokolländerung 4 vom 15. Oktober 2020 spezifiziert.</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • UE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation aufgetreten waren, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TEAE werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten TEAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TEAE ○ TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ schwerwiegende TEAE ○ schwerwiegende TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Behandlungsabbruch von Tabelecleucel aufgrund TEAE • TEAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentiellm Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>AESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren „infusion“ + „related“ für infusionsbedingte Reaktionen, „transmission“ für die Übertragung von Infektionskrankheiten, „cytokine“ für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, „graft“ + „host“ + „versus“ für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach („tumour“ or „tumor“) + „flare“ identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p> <p>Alle Ereignisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [17].</p>
EBV-CTL-201	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 23.0 oder höher, nach SOC und PT kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach CTCAE (Version 4.03) bewertet.</p> <p>Für unerwünschte Ereignisse, für die keine CTCAE-Kriterien vorlagen, wurde ein Äquivalent verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine akute GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst.</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden definiert als:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • UE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation aufgetreten waren, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TEAE werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten TEAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TEAE ○ TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ schwerwiegende TEAE ○ schwerwiegende TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Behandlungsabbruch von Tabelecleucel aufgrund TEAE • TEAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind ○ schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentielltem Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>AESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern (falls Daten erhoben wurden) identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren „infusion“ + „related“ für infusionsbedingte Reaktionen, „transmission“ für die Übertragung von Infektionskrankheiten, „cytokine“ für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, „graft“ + „host“ + „versus“ für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach („tumour“ or „tumor“) + „flare“ identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p> <p>Alle Ereignisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 08.09.2020 [17].</p>

Studie	Operationalisierung
11-130	<p>In der Studie wurden ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst, sodass die Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse nur auf SUE basieren.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 22.0 nach SOC und PT kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE-Version 4.0 bewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst.</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • SUE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TESAE werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate TESAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TESAE ○ TESAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • TESAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten schwerer unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentielltem Risiko sowie von besonderem Interesse (SAESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>SAESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren "infusion" + "related" für infusionsbedingte Reaktionen, "transmission" für die Übertragung von Infektionskrankheiten, "cytokine" für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, "graft" + "host" + "versus" für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach ("tumour" or "tumor") + "flare" identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p> <p>Alle Ergebnisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt</p>

Studie	Operationalisierung
	vom 01.03.2018 [17].
95-024	<p>In dieser Studie wurden ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst, sodass die Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse nur auf den SUE basieren.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 22.0 nach SOC und PT kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE-Version 4.0 bewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst.</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • SUE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TESAE werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate TESAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TESAE ○ TESAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • TESAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten schwerer unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentiellm Risiko sowie von besonderem Interesse (SAESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>SAESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren „infusion“ + „related“ für infusionsbedingte Reaktionen, „transmission“ für die Übertragung von Infektionskrankheiten, „cytokine“ für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, „graft“ + „host“ + „versus“ für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach („tumour“ or „tumor“) + „flare“ identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p> <p>Alle Ergebnisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 21.05.2018 [17].
ATA129-EAP-901	<p>In der Studie wurden ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, systematisch erfasst.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 23.1 nach SOC und PT kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE-Version 5.0 bewertet.</p> <p>Für UE, für die keine CTCAE-Kriterien vorliegen, wurde ein Äquivalent verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst (Arora 2010).</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TESAE) wurden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • SUE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TESAE-Raten werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten TESAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TESAE ○ TESAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Behandlungsabbruch von Tabelecleucel aufgrund TESAE • TESAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten schwerer unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentielltem Risiko sowie von besonderem Interesse (SAESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>SAESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren „infusion“ + „related“ für infusionsbedingte Reaktionen, „transmission“ für die Übertragung von Infektionskrankheiten, „cytokine“ für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, „graft“ + „host“ + „versus“ für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach („tumour“ or „tumor“) + „flare“ identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der behandelnde Arzt war nicht verpflichtet, nicht schwerwiegende AESI zu erfassen; falls sie jedoch gemeldet wurden, wurden sie berichtet.</p> <p>Alle Ergebnisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [17].</p>
ATA129-SPU	<p>In der Studie wurden ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst, sodass die Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse nur auf SUE basieren.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 24 nach SOC und PT kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE bewertet.</p> <p>Der Schweregrad von SUE, die nicht nach CTCAE-Kriterien bewertet wurden, wurde anhand der folgenden Regeln ermittelt: leicht (Grad 1), mittelschwer (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).</p> <p>Zusätzlich wurde eine GvHD gemäß dem Konsensbewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> eingestuft, das eine Gesamtbewertung und getrennte Bewertung für den Status von Hautausschlag, Bilirubinspiegel, Durchfall und Übelkeit umfasst (Arora 2010).</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TESAE) wurden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel auftraten, oder • SUE, die bereits vor der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, sich aber nach der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlimmerten, oder • in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE, die am Tag oder nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten, ohne zeitliche Einschränkung. <p><u>Folgende TESAE-Raten werden im vorliegenden Dossier berichtet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten TESAE <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche TESAE ○ TESAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Behandlungsabbruch von Tabelecleucel aufgrund TESAE • TESAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ TESAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Raten schwerer unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potentielltem Risiko sowie von besonderem Interesse (SAESI) nach PT <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Tabelecleucel-Infusion) ○ Übertragung von Infektionskrankheiten ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ GvHD ○ Transplantatabstoßung ○ Hyperprogression (Aufflackern der Tumorerkrankung) <p>jeweils differenziert nach Schweregrad.</p> <p>SAESI wurden sowohl anhand des Berichts des Prüfarztes als auch durch Suche nach Schlüsselwörtern identifiziert.</p> <p>Bevorzugte Suchbegriffe für die AESI-Suche waren „infusion“ + „related“ für infusionsbedingte Reaktionen, „transmission“ für die Übertragung von Infektionskrankheiten,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>„cytokine“ für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, „graft“ + „host“ + „versus“ für GvHD.</p> <p>Ein Aufflackern der Tumorerkrankung wurde durch eine Schlüsselwort-Suche nach („tumour“ or „tumor“) + „flare“ identifiziert. Die Abstoßung von Knochenmark oder Organen umfasst Ereignisse unter dem MedDRA High Level Term „Transplantatabstoßung“ oder dem Stichwort „engraft“.</p> <p>Der behandelnde Arzt war nicht verpflichtet, nicht schwerwiegende AESI zu erfassen; falls sie jedoch gemeldet wurden, wurden sie berichtet.</p> <p>Alle Ergebnisraten werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt vom 05.11.2021 [17].</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Zulassungsstudien handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnistabellen

Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 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)	0
95-024 ^b	7	n. v.	n. v.	6 (85,7)	6 (85,7)	0
ATA129- EAP-901 ^b	19	n. v.	n. v.	14 (73,7)	12 (63,2)	3 (15,8)
ATA129- SPU ^b	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.						

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort n (%)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts n (%)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	Untersuchungen n (%)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen n (%)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	30 (69,8)	27 (62,8)	24 (55,8)	20 (46,5)	19 (44,2)	17 (39,5)
EBV-CTL-201	25	19 (76,0)	16 (64,0)	16 (64,0)	18 (72,0)	13 (52,0)	11 (44,0)
11-130 ^b	35	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	7	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	19	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	54	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)	Erkrankungen des Nervensystems n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	16 (37,2)	12 (27,9)	11 (25,6)	11 (25,6)	11 (25,6)
EBV-CTL-201	25	14 (56,0)	13 (52,0)	n. a.	11 (44,0)	7 (28,0)
11-130 ^b	35	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	7	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	19	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	54	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (3)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Nieren und Harnwegen (%)	Gefäß-erkrankungen (%)	Augen-erkrankungen (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (%)	Herzerkrankungen (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	10 (23,3)	10 (23,3)	9 (20,9)	8 (18,6)	8 (18,6)
EBV-CTL-201	25	5 (20,0)	7 (28,0)	5 (20,0)	6 (24,0)	3 (12,0)
11-130 ^b	35	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	7	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	19	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	54	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (%)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (%)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (%)	Untersuchungen (%)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (%)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	11 (25,6)	4 (9,3)	14 (32,6)	n. a.	3 (7,0)	7 (16,3)
EBV-CTL-201	25	9 (36,0)	4 (16,0)	8 (32,0)	3 (12,0)	n. a.	n. a.
11-130	35	6 (17,1)	5 (14,3)	11 (31,4)	3 (8,6)	3 (8,6)	7 (20,0)
95-024	7	3 (42,9)	3 (42,9)	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)
ATA129-EAP-901	19	4 (21,1)	2 (10,5)	7 (36,8)	2 (10,5)	1 (5,3)	1 (5,3)
ATA129-SPU	54	9 (16,7)	6 (11,1)	16 (29,6)	3 (5,6)	n. a.	6 (11,1)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen des Nervensystems n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege n (%)	Gefäß-erkrankungen n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	n. a.	3 (7,0)	3 (7,0)	3 (7,0)	3 (7,0)
EBV-CTL-201	25	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	2 (8,0)
11-130	35	3 (8,6)	2 (5,7)	4 (11,4)	n. a.	n. a.
95-024	7	1 (14,3)	n. a.	n. a.	1 (14,3)	2 (28,6)
ATA129-EAP-901	19	2 (10,5)	n. a.	1 (5,3)	2 (10,5)	1 (5,3)
ATA129-SPU	54	3 (5,6)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (3)

Studie	N ^a	Herz-erkrankungen n (%)	Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	Erkrankungen des Immunsystems n (%)	Endokrine Erkrankungen n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	4 (9,3)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	25	n. a.	n. a.	2 (8,0)	n. a.	n. a.
11-130	35	n. a.	2 (5,7)	n. a.	n. a.	n. a.
95-024	7	2 (28,6)	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.
ATA129-EAP-901	19	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.	1 (5,3)
ATA129-SPU	54	n. a.	n. a.	4 (7,4)	n. a.	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten (4)

Studie	N ^a	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen n (%)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	43	n. a.	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	25	n. a.	n. a.	n. a.
11-130	35	n. a.	n. a.	n. a.
95-024	7	n. a.	n. a.	n. a.
ATA129-EAP-901	19	n. a.	1 (5,3)	1 (5,3)
ATA129-SPU	54	3 (5,6)	n. a.	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung				

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; $\geq 10\%$ der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

Studie SOC 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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Krankheitsprogression	21 (48,8)	6 (24,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pyrexie	13 (30,2)	8 (32,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	9 (20,9)	8 (32,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ödem peripher	n. a.	5 (20,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Diarrhoe	12 (27,9)	9 (36,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erbrechen	9 (20,9)	4 (16,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Übelkeit	9 (20,9)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominalschmerz	5 (11,6)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Obstipation	6 (14,0)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	n. a.	5 (20,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sepsis	5 (11,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektion der oberen Atemwege	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Untersuchungen - n (%)						
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (20,9)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Leukozytenzahl verringert	n. a.	7 (28,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
AST erhöht	n. a.	7 (28,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ALT erhöht	n. a.	7 (28,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Hyponatriämie	n. a.	8 (32,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Appetit vermindert	6 (14,0)	4 (16,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypomagnesiämie	5 (11,6)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokaliämie	5 (11,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dehydrierung	5 (11,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperkaliämie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokalzämie	n. a.	4 (16,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypophosphatämie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie SOC 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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Husten	n. a.	8 (32,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Nasenverstopfung	n. a.	5 (20,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypoxie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pleuraerguss	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dyspnoe	5 (11,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - n (%)						
Juckreiz	n. a.	5 (20,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - n (%)						
Schmerzen in einer Extremität	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Muskuläre Schwäche	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Schwindel	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kopfschmerz	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Psychiatrische Erkrankungen - n (%)						
Angst	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schlaflosigkeit	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Hypotonie	6 (14,0)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - n (%)						
Akute Nierenschädigung	5 (11,6)	4 (16,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - n (%)						
Anämie	5 (11,6)	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	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
Krankheitsprogression	15 (34,9)	6 (24,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	3 (7,0)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erbrechen	4 (9,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyponatriämie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (18,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Leukozytenzahl verringert	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Appetit vermindert	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Akute Nierenschädigung	4 (9,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypotonie	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonie	3 (7,0)	5 (20,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Anämie	3 (7,0)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypoxie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pleuraerguss	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Febrile Neutropenie	3 (7,0)	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypertonie	3 (7,0)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokalzämie	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sepsis	5 (11,6)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	n. a.	3 (12,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Respiratorische Insuffizienz	3 (7,0)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Synkope	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominelle Infektion	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pankreatitis	n. a.	2 (8,0)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; $\geq 5\%$ der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =43	EBV-CTL- 201 N ^a =25	11-130 N ^a =35	95-024 N ^a =7	ATA129- EAP-901 N ^a =19	ATA129- SPU N ^a =54
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Krankheitsprogression	8 (18,6)	5 (20,0)	n. a.	2 (28,6)	2 (10,5)	6 (11,1)
Pyrexie	n. a.	2 (8,0)	n. a.	3 (42,9)	1 (5,3)	n. a.
Tod	n. a.	n. a.	5 (14,3)	n. a.	n. a.	n. a.
Multiorganversagen	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3 (5,6)
Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Gangstörung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Dünndarmobstruktion	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Erbrechen	3 (7,0)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Abdominalschmerz	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Kolitis	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Dickdarmperforation	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Odynophagie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Pankreatitis	n. a.	2 (8,0)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Stomatitis	n. a.	n. a.	n. a.	2 (28,6)	n. a.	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	3 (7,0)	3 (12,0)	5 (14,3)	n. a.	4 (21,1)	6 (11,1)
Sepsis	5 (11,6)	n. a.	3 (8,6)	n. a.	3 (15,8)	n. a.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	n. a.	n. a.	n. a.	2 (28,6)	1 (5,3)	n. a.
Pharyngitis	n. a.	n. a.	n. a.	2 (28,6)	n. a.	n. a.
Pneumonie adenoviral	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3 (5,6)
Sinusitis	n. a.	n. a.	2 (5,7)	n. a.	n. a.	n. a.
Neutropenische Infektion	n. a.	n. a.	n. a.	2 (28,6)	n. a.	n. a.
Otitis media	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Bakterielle Ohrinfektion	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Ohrinfektion durch Staphylokokken	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Infektion	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =43	EBV-CTL- 201 N ^a =25	11-130 N ^a =35	95-024 N ^a =7	ATA129- EAP-901 N ^a =19	ATA129- SPU N ^a =54
Untersuchungen - n (%)						
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. a.	n. a.	2 (5,7)	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Elektrokardiogramm QT-verlängert	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Dehydrierung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Appetit vermindert	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Respiratorische Insuffizienz	3 (7,0)	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Hypoxie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Lungenödem	n. a.	n. a.	2 (5,7)	n. a.	n. a.	n. a.
Pneumothorax	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Kopfschmerz	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Krampfanfall	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Periphere motorische Neuropathie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Hypotonie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	1 (5,3)	n. a.
Hypertonie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - n (%)						
Akute Nierenschädigung	3 (7,0)	n. a.	3 (8,6)	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - n (%)						
Febrile Neutropenie	n. a.	2 (8,0)	n. a.	2 (28,6)	1 (5,3)	n. a.
Herzerkrankungen - n (%)						
Funktionsstörung des linken Ventrikels	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Sinusbradykardie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Immunsystems - n (%)						
GvHD des Gastrointestinaltrakts	n. a.	2 (8,0)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Lungentransplantat-Abstoßung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =43	EBV-CTL- 201 N ^a =25	11-130 N ^a =35	95-024 N ^a =7	ATA129- EAP-901 N ^a =19	ATA129- SPU N ^a =54
Endokrine Erkrankungen - n (%)						
Hypophyseninsuffizienz	n. a.	n. a.	n. a.	1 (14,3)	n. a.	n. a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - n (%)						
Komplikation eines gastrointestinalen Stomas	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Blutung an der Stomastelle	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) - n (%)						
Aufflackern der Tumorerkrankung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - n (%)						
Muskuläre Schwäche	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - n (%)						
Makulo-papulöser Ausschlag	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,3)	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-84: 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 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)
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.						

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

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)	29	26 (89,7)	20 (69,0)	15 (51,7)	15 (51,7)	8 (27,6)
EBV-CTL- 201	11	11 (100)	7 (63,6)	8 (72,7)	7 (63,6)	1 (9,1)
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	7 (70,0)	7 (70,0)	0
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	1 (100)	1 (100)	0
ATA129- EAP-901 ^b	9	n. v.	n. v.	6 (66,7)	5 (55,6)	0
ATA129- SPU ^b	34	n. v.	n. v.	22 (64,7)	18 (52,9)	6 (17,6)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort n (%)	Erkran- kungen des Gastrointesti- naltrakts n (%)	Infektionen und parasi- täre Erkran- kungen n (%)	Untersu- chungen n (%)	Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen n (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	29	21 (72,4)	18 (62,1)	16 (55,2)	13 (44,8)	12 (41,4)
EBV-CTL- 201	11	8 (72,7)	8 (72,7)	8 (72,7)	8 (72,7)	5 (45,5)
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- EAP-901 ^b	9	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- SPU ^b	34	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (%)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)	Erkrankungen des Nervensystems n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	9 (31,0)	12 (41,4)	8 (27,6)	7 (24,1)	9 (31,0)
EBV-CTL-201	11	4 (36,4)	7 (63,6)	8 (72,7)	n. a.	4 (36,4)
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	9	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	34	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (3)

Studie	N ^a	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege n (%)	Gefäßkrankungen n (%)	Augenerkrankungen n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	10 (34,5)	8 (27,6)	7 (24,1)	6 (20,7)	6 (20,7)
EBV-CTL-201	11	2 (18,2)	3 (27,3)	n. a.	3 (27,3)	4 (36,4)
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	9	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	34	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (4)

Studie	N ^a	Herzerkrankungen n (%)	Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	Erkrankungen des Immunsystems n (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	29	7 (24,1)	3 (10,3)	3 (10,3)
EBV-CTL- 201	11	n. a.	n. a.	n. a.
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- EAP-901 ^b	9	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- SPU ^b	34	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung				
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.				

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort n (%)	Erkran- kungen des Gastro- intestinal- trakts n (%)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	Unter- suchungen n (%)	Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen n (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	29	7 (24,1)	4 (13,8)	8 (27,6)	n. a.	2 (6,9)
EBV-CTL- 201	11	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)	n. a.
11-130	10	2 (20,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
95-024	1	1 (100)	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
ATA129- EAP-901	9	n. a.	n. a.	4 (44,4)	1 (11,1)	n. a.
ATA129-SPU	34	5 (14,7)	3 (8,8)	8 (23,5)	3 (8,8)	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums n (%)	Erkrankungen des Nervensystems n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)	Gefäß-erkrankungen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	5 (17,2)	n. a.	3 (10,3)	3 (10,3)	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	11	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.
11-130	10	2 (20,0)	2 (20,0)	n. a.	3 (30,0)	n. a.	n. a.
95-024	1	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ATA129-EAP-901	9	n. a.	1 (11,1)	n. a.	n. a.	1 (11,1)	1 (11,1)
ATA129-SPU	34	3 (8,8)	n. a.	n. a.	2 (5,9)	n. a.	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation (3)

Studie	N ^a	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	Herz-erkrankungen n (%)	Leber- und Gallen-erkrankungen n (%)	Erkrankungen des Immun-systems n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	2 (6,9)	4 (13,8)	1 (3,4)	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	11	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	1 (9,1)
11-130	10	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.
95-024	1	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ATA129-EAP-901	9	1 (11,1)	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.
ATA129-SPU	34	n. a.	n. a.	n. a.	2 (5,9)	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; $\geq 10\%$ der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 ^b N ^a =10	95-024 ^b N ^a =1	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =9	ATA129- SPU ^b N ^a =34
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Krankheitsprogression	16 (55,2)	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pyrexie	8 (27,6)	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	5 (17,2)	4 (36,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ödem peripher	3 (10,3)	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schüttelfrost	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Diarrhoe	8 (27,6)	4 (36,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erbrechen	6 (20,7)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Übelkeit	5 (17,2)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominalschmerz	3 (10,3)	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Obstipation	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kolitis	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	n. a.	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sinusitis	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektion der oberen Atemwege	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Harnwegsinfektion	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominelle Infektion	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Untersuchungen - n (%)						
AST erhöht	n. a.	4 (36,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Leukozytenzahl verringert	3 (10,3)	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ALT erhöht	n. a.	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kreatinin im Blut erhöht	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Hyponatriämie	3 (10,3)	4 (36,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Appetit vermindert	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperkaliämie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 ^b N ^a =10	95-024 ^b N ^a =1	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =9	ATA129- SPU ^b N ^a =34
Hypomagnesiämie	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokalzämie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypophosphatämie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Husten	n. a.	5 (45,5)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Nasenverstopfung	3 (10,3)	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dyspnoe	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pleuraerguss	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Giemen	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Respiratorische Insuffizienz	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - n (%)						
Juckreiz	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ausschlag	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - n (%)						
Schmerzen in einer Extremität	n. a.	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Arthralgie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Rückenschmerzen	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Kopfschmerz	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Psychiatrische Erkrankungen - n (%)						
Angst	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Hypotonie	5 (17,2)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - n (%)						
Akute Nierenschädigung	5 (17,2)	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - n (%)						
Anämie	4 (13,8)	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Febrile Neutropenie	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Thrombozytopenie	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Herzerkrankungen - n (%)						
Tachykardie	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 ^b N ^a =10	95-024 ^b N ^a =1	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =9	ATA129- SPU ^b N ^a =34
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV- CTL-201 N ^a =11	11-130 ^b N ^a =10	95-024 ^b N ^a =1	ATA129- EAP- 901 ^b N ^a =9	ATA129- SPU ^b N ^a =34
Krankheitsprogression	10 (34,5)	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	2 (6,9)	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Akute Nierenschädigung	n. a.	4 (13,8)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyponatriämie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erbrechen	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Anämie	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Übelkeit	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominalschmerz	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kopfschmerz	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypotonie	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (13,8)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonie	n. a.	3 (27,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Angst	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Febrile Neutropenie	2 (6,9)	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Bilirubin im Blut erhöht	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kolitis	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypervolämie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokaliämie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Respiratorische Insuffizienz	3 (10,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sinusitis	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominelle Infektion	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Vorhofflattern	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Enzephalopathie	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypertonie	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Unwohlsein	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N^a=29	EBV- CTL-201 N^a=11	11-130^b N^a=10	95-024^b N^a=1	ATA129- EAP- 901^b N^a=9	ATA129- SPU^b N^a=34
Pankreatitis	n. a.	2 (18,2)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Aspirationspneumonie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sepsis	2 (6,9)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Septischer Schock	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Transaminasen erhöht	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominalabszess	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Unterleibsschmerzen	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Laktat im Blut erhöht	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Enterokokken-Infektion	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektiöse Enterokolitis	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Eingeschränkte Glukosetoleranz	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypermagnesiämie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypertriglyzeridämie	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dickdarmperforation	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonitis	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumoperitoneum	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Rotatorensyndrom der Schulter	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sinusitis bakteriell	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Synkope	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Systemische Candidose	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Zahninfektion	n. a.	1 (9,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; $\geq 5\%$ der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N^a=29	EBV-CTL- 201 N^a=11	11-130 N^a=10	95-024 N^a=1	ATA129- EAP-901 N^a=9	ATA129- SPU N^a=34
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Krankheitsprogression	4 (13,8)	2 (18,2)	n. a.	n. a.	n. a.	4 (11,8)

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 N ^a =10	95-024 N ^a =1	ATA129- EAP-901 N ^a =9	ATA129- SPU N ^a =34
Pyrexie	2 (6,9)	1 (9,1)	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
Tod	n. a.	n. a.	2 (20,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose	n. a.	n. a.	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
Schmerz	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Erbrechen	3 (10,3)	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Abdominalschmerz	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Diarrhoe	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Übelkeit	2 (6,9)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pankreatitis	n. a.	2 (18,2)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Kolitis	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Dickdarmperforation	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	n. a.	2 (18,2)	n. a.	n. a.	2 (22,2)	4 (11,8)
Sepsis	2 (6,9)	n. a.	1 (10,0)	n. a.	2 (22,2)	n. a.
Otitis media	n. a.	n. a.	1 (10,0)	1 (100)	n. a.	n. a.
Sinusitis	n. a.	1 (9,1)	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Abdominalabszess	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Abdominelle Infektion	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	n. a.	n. a.	n. a.	1 (100)	1 (11,1)	n. a.
Bakterielle Ohrinfektion	n. a.	n. a.	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
Ohrinfektion durch Staphylokokken	n. a.	n. a.	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
Infektion	n. a.	n. a.	n. a.	1 (100)	n. a.	n. a.
Septischer Schock	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Sinusitis bakteriell	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektion der Haut	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Systemische Candidose	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektion der oberen Atemwege	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Untersuchungen - n (%)						
Kreatinin im Blut erhöht	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Laktat im Blut erhöht	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 N ^a =10	95-024 N ^a =1	ATA129- EAP-901 N ^a =9	ATA129- SPU N ^a =34
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Transaminasen erhöhte	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Dehydrierung	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Azidose	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Respiratorische Insuffizienz	3 (10,3)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pneumonitis	n. a.	1 (9,1)	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Lungenödem	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Getrübler Bewusstseinszustand	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Krampfanfall	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Synkope	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Hypotonie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - n (%)						
Akute Nierenschädigung	3 (10,3)	n. a.	2 (20,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Chronische Nierenerkrankung	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Psychiatrische Erkrankungen - n (%)						
Delirium	2 (6,9)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Angst	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - n (%)						
Febrile Neutropenie	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Erkrankungen des Immunsystems - n (%)						
Lungentransplantat-Abstoßung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Leber- und Gallenerkrankungen - n (%)						
Cholezystitis	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Herzerkrankungen - n (%)						
Vorhofflattern	2 (6,9)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - n (%)						
Komplikation eines	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV-CTL- 201 N ^a =11	11-130 N ^a =10	95-024 N ^a =1	ATA129- EAP-901 N ^a =9	ATA129- SPU N ^a =34
gastrointestinalen Stomas						
Blutung an der Stomastelle	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (11,1)	n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - n (%)						
Rotatorensyndrom der Schulter	n. a.	1 (9,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-96: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Organtransplantation

Studie Risikokategorie PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =29	EBV- CTL-201 N ^a =11	11-130 ^b N ^a =10	95-024 ^b N ^a =1	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =9	ATA129- SPU ^b N ^a =34
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)						
UE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	1 (3,4)	0	n. v.	n. v.	1 (11,1)	4 (11,8)
UE von besonderem Interesse (AESI)	0	0	n. v.	n. v.	0	1 (2,9)
AESI GvHD	0	0	n. v.	n. v.	0	0
AESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	n. v.	n. v.	0	1 (2,9)
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	1 (2,9)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	1 (3,4)	0	n. v.	n. v.	1 (11,1)	2 (5,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n(%)						
SUE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	0	0	0	0	1 (11,1)	4 (11,8)
SUE von besonderem Interesse (AESI)	0	0	0	0	0	1 (2,9)
SAESI GvHD	0	0	0	0	0	0
SAESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	0	0	0	1 (2,9)
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	1 (2,9)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	0	0	0	0	1 (11,1)	2 (5,9)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit - Gesamtraten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

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)	14	14 (100)	10 (71,4)	8 (57,1)	8 (57,1)	6 (42,9)
EBV-CTL- 201	14	14 (100)	12 (85,7)	9 (64,3)	9 (64,3)	1 (7,1)
11-130 ^b	25	n. v.	n. v.	13 (52,0)	10 (40,0)	n. v.
95-024 ^b	6	n. v.	n. v.	5 (83,3)	5 (83,3)	n. v.
ATA129- EAP-901 ^b	10	n. v.	n. v.	8 (80,0)	7 (70,0)	3 (30,0)
ATA129- SPU ^b	20	n. v.	n. v.	13 (65,0)	13 (65,0)	4 (20,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort n (%)	Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts n (%)	Infektio- nen und parasitäre Erkrankungen n (%)	Untersu- chungen n (%)	Stoffwech- sel- und Ernährungs- störungen n (%)	Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	14	9 (64,3)	9 (64,3)	8 (57,1)	7 (50,0)	7 (50,0)	8 (57,1)
EBV-CTL- 201	14	11 (78,6)	8 (57,1)	8 (57,1)	10 (71,4)	8 (57,1)	7 (50,0)
11-130 ^b	25	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	6	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- EAP-901 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- SPU ^b	20	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)	Erkrankungen des Nervensystems n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	4 (28,6)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (14,3)	n. a.
EBV-CTL-201	14	7 (50,0)	5 (35,7)	n. a.	7 (50,0)	5 (35,7)
11-130 ^b	25	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	6	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	20	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (3)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Nieren und Harnwege n (%)	Gefäßkrankungen n (%)	Augenerkrankungen n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	Herzkrankungen n (%)	Erkrankungen des Immunsystems n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	2 (14,3)	3 (21,4)	3 (21,4)	2 (14,3)	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	14	2 (14,3)	6 (42,9)	2 (14,3)	2 (14,3)	3 (21,4)	2 (14,3)
11-130 ^b	25	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	6	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-EAP-901 ^b	10	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU ^b	20	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N ^a	Erkrankungen der Nieren und Harnwegen (%)	Gefäß-erkrankungen (%)	Augen-erkrankungen (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (%)	Herz-erkrankungen (%)	Erkrankungen des Immunsystems (%)
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.							

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (1)

Studie	N ^a	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (%)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (%)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (%)	Untersuchungen (%)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	4 (28,6)	n. a.	6 (42,9)	n. a.	1 (7,1)
EBV-CTL-201	14	5 (35,7)	n. a.	5 (35,7)	n. a.	1 (7,1)
11-130	25	4 (16,0)	4 (16,0)	7 (28,0)	2 (8,0)	n. a.
95-024	6	2 (33,3)	3 (50,0)	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
ATA129-EAP-901	10	4 (40,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
ATA129-SPU	20	4 (20,0)	3 (15,0)	8 (40,0)	n. a.	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (2)

Studie	N ^a	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums n (%)	Erkrankungen des Nervensystems n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege n (%)	Gefäßkrankungen n (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	2 (14,3)	1 (7,1)	n. a.	n. a.	2 (14,3)
EBV-CTL-201	14	n. a.	n. a.	n. a.	1 (7,1)	n. a.
11-130	25	5 (20,0)	n. a.	2 (8,0)	n. a.	n. a.
95-024	6	2 (33,3)	1 (16,7)	n. a.	n. a.	1 (16,7)
ATA129-EAP-901	10	1 (1,0)	1 (10,0)	n. a.	1 (10,0)	1 (10,0)
ATA129-SPU	20	3 (15,0)	2 (10,0)	n. a.	n. a.	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (3)

Studie	N ^a	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	Herzkrankungen n (%)	Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	Erkrankungen des Immunsystems n (%)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (%)
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	1 (7,1)	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.
EBV-CTL-201	14	1 (7,1)	1 (7,1)	n. a.	2 (14,3)	n. a.
11-130	25	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
95-024	6	2 (33,3)	2 (33,3)	n. a.	n. a.	n. a.
ATA129-EAP-901	10	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)
ATA129-SPU	20	n. a.	1 (5,0)	n. a.	2 (10,0)	n. a.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation (4)

Studie	N ^a	Endokrine Erkrankungen n (%)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen n (%)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen n (%)	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) n (%)
ALLELE (ATA129- EBV-302)	14	n. a.	n. a.	1 (7,1)	1 (7,1)
EBV-CTL- 201	14	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
11-130	25	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
95-024	6	1 (16,7)	n. a.	n. a.	n. a.
ATA129- EAP-901	10	n. a.	1 (10,0)	n. a.	n. a.
ATA129-SPU	20	n. a.	n. a.	1 (5,0)	2 (10,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Pyrexie	5 (35,7)	5 (35,7)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Krankheitsprogression	5 (35,7)	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	4 (28,6)	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ödem peripher	n. a.	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gangstörung	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Diarrhoe	4 (28,6)	5 (35,7)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Übelkeit	4 (28,6)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erbrechen	3 (21,4)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Abdominalschmerz	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Obstipation	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Trockener Mund	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dysphagie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	2 (14,3)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Clostridium difficile- Infektion	2 (14,3)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sepsis	3 (21,4)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Candida-Infektion	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Untersuchungen - n (%)						
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (35,7)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Leukozytenzahl verringert	n. a.	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ALT erhöht	n. a.	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
AST erhöht	n. a.	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Immunoglobulin G im Blut erniedrigt	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gewicht erhöht	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
aPTT verlängert	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Appetit vermindert	3 (21,4)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyponatriämie	n. a.	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dehydrierung	3 (21,4)	n. a.				
Hypokaliämie	3 (21,4)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypomagnesiämie	2 (14,3)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypophosphatämie	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	n. a.	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokalzämie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Husten	2 (14,3)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypoxie	2 (14,3)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pleuraerguss	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dyspnoe	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Nasenverstopfung	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonitis	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - n (%)						
Juckreiz	2 (14,3)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Trockene Haut	2 (14,3)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Makulo-papulöser Ausschlag	3 (21,4)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dekubitalgeschwür	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - n (%)						
Muskuläre Schwäche	n. a.	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schmerzen in einer Extremität	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Schwindel	2 (14,3)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Kopfschmerz	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Psychiatrische Erkrankungen - n (%)						
Schlaflosigkeit	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Hypertonie	2 (14,3)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypotonie	n. a.	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - n (%)						
Sturz	2 (14,3)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Herzerkrankungen - n (%)						
Sinustachykardie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Erkrankungen des Immunsystems - n (%)						
GvHD des Gastro- intestinaltrakts	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Diarrhoe	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N^a=14	EBV-CTL- 201 N^a=14	11-130^b N^a=25	95-024^b N^a=6	ATA129- EAP-901^b N^a=10	ATA129- SPU^b N^a=20
Krankheitsprogression	5 (35,7)	4 (28,6)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ermüdung	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (28,6)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Appetit vermindert	1 (7,1)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyponatriämie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypoxie	1 (7,1)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Leukozytenzahl verringert	1 (7,1)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ALT erhöht	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dehydrierung	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypertonie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokaliämie	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypotonie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Muskuläre Schwäche	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonie	2 (14,3)	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Makulo-papulöser Ausschlag	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
AST erhöht	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Immunglobulin G im Blut verringert	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Clostridium difficile-Kolitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Obstipation	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dysphagie	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sturz	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypophosphatämie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pleuraerguss	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sepsis	3 (21,4)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sinustachykardie	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Gewicht erhöht	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Anämie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dekubitalgeschwür	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Depression	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Embolie	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Febrile Neutropenie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N^a=14	EBV-CTL- 201 N^a=14	11-130^b N^a=25	95-024^b N^a=6	ATA129- EAP-901^b N^a=10	ATA129- SPU^b N^a=20
GvHD des Gastrointestinaltrakts	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hyperglykämie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypokalzämie	n. a.	2 (14,3)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schlaflosigkeit	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schmerzen in einer Extremität	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Thrombozytenzahl vermindert	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Synkope	1 (7,1)	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Adenovirus-Infektion	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Bakteriämie	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
CSF-Protein erhöht	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Herzstillstand	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Cholezystitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Coronavirus-Infektion	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Dakryozystitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Tiefe Venenthrombose	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Enzephalitis	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
GvHD der Leber	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hämaturie	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Hypoglykämie	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Legionellen-Test positiv	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Multiorgandysfunktions-syndrom	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Ösophagitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Osteomyelitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pharyngealnekrrose	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pharyngealstenose	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pharyngitis	n. a.	1 (7,1)	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Pneumonie durch Pseudomonas	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Sinusitis	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Staphylokokken-	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

Studie PT CTCAE-Grad ≥ 3	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Bakteriämie						
Zungenödem	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
Tumorschmerz	1 (7,1)	n. a.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit nach PT; schwerwiegend; $\geq 5\%$ der Patienten“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 N ^a =25	95-024 N ^a =6	ATA129- EAP-901 N ^a =10	ATA129- SPU N ^a =20
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - n (%)						
Krankheitsprogression	4 (28,6)	3 (21,4)	n. a.	2 (33,3)	2 (20,0)	2 (10,0)
Pyrexie	n. a.	1 (7,1)	n. a.	2 (33,3)	1 (10,0)	n. a.
Tod	n. a.	n. a.	3 (12,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Ermüdung	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Multiorganversagen	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	2 (10,0)
Gangstörung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Schwellung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - n (%)						
Kolitis	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Dünndarmobstruktion	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	1 (5,0)
Stomatitis	n. a.	n. a.	n. a.	2 (33,3)	n. a.	n. a.
Abdominalschmerz	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Gastrointestinale Nekrose	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Darmverschluss	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Dickdarmperforation	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Odynophagie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - n (%)						
Pneumonie	2 (14,3)	1 (7,1)	5 (20,0)	n. a.	2 (20,0)	2 (10,0)
Sepsis	3 (21,4)	n. a.	2 (8,0)	n. a.	1 (10,0)	2 (10,0)
Pharyngitis	n. a.	1 (7,1)	n. a.	2 (33,3)	n. a.	n. a.
Pneumonie adenoviral	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3 (15,0)

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 N ^a =25	95-024 N ^a =6	ATA129- EAP-901 N ^a =10	ATA129- SPU N ^a =20
Clostridium difficile-Kolitis	1 (7,1)	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Neutropenische Infektion	n. a.	n. a.	n. a.	2 (33,3)	n. a.	n. a.
Adenovirus-Infektion	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Bakteriämie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Citrobakter-Bakteriämie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Coronavirus-Infektion	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Enzephalitis	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Enterokokken-Infektion	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Virale Gastroenteritis	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Influenza	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Osteomyelitis	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Sinusitis	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Pneumonie durch Pseudomonas	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Rhinovirus-Infektion	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Septischer Schock	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Staphylokokken-Bakteriämie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Untersuchungen - n (%)						
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Elektrokardiogramm QT-verlängert	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - n (%)						
Dehydrierung	1 (7,1)	1 (7,1)	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Hyponaträmie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Appetit vermindert	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - n (%)						
Respiratorische Insuffizienz	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	2 (10,0)
Nasenbluten	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Hypoxie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Diffuser Alveolarschaden	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 N ^a =25	95-024 N ^a =6	ATA129- EAP-901 N ^a =10	ATA129- SPU N ^a =20
Pharyngealnekrose	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Pharyngealstenose	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pneumonitis	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pneumothorax	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Lungenembolie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems - n (%)						
Apoplektischer Insult	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Enzephalopathie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Kopfschmerz	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Periphere motorische Neuropathie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Präsynkope	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Gefäßerkrankungen - n (%)						
Embolie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Tiefe Venenthrombose	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hypertonie	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Hypotonie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - n (%)						
Akute Nierenschädigung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Hämaturie	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - n (%)						
Febrile Neutropenie	1 (7,1)	1 (7,1)	n. a.	2 (33,3)	n. a.	n. a.
Leber- und Gallenerkrankungen - n (%)						
Cholezystitis	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Herzkrankungen - n (%)						
Herzstillstand	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Kardiomyopathie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Sinusbradykardie	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Erkrankungen des Immunsystems - n (%)						
GvHD des Gastro- intestinaltrakts	n. a.	2 (14,3)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
GvHD der Leber	n. a.	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
GvHD der Haut	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)

Studie SOC PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV-CTL- 201 N ^a =14	11-130 N ^a =25	95-024 N ^a =6	ATA129- EAP-901 N ^a =10	ATA129- SPU N ^a =20
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Endokrine Erkrankungen - n (%)						
Hypophyseninsuffizienz	n. a.	n. a.	n. a.	1 (16,7)	n. a.	n. a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - n (%)						
Herniation des Gehirns	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (5,0)
Sturz	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) - n (%)						
Aufflackern der Tumorerkrankung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	2 (10,0)
Tumorschmerz	1 (7,1)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - n (%)						
Muskuläre Schwäche	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - n (%)						
Makulo-papulöser Ausschlag	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	1 (10,0)	n. a.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-108: Ergebnisse „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Studie Risikokategorie PT	ALLELE (ATA129- EBV-302) N ^a =14	EBV- CTL-201 N ^a =14	11-130 ^b N ^a =25	95-024 ^b N ^a =6	ATA129- EAP-901 ^b N ^a =10	ATA129- SPU ^b N ^a =20
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)						
UE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	1 (7,1)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	1 (10,0)	4 (20,0)
UE von besonderem Interesse (AESI)	1 (7,1)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	1 (10,0)	2 (10,0)
AESI GvHD	1 (7,1)	3 (21,4)	n. v.	n. v.	1 (10,0)	2 (10,0)
AESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	n. v.	n. v.	0	0
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.	n. a.	2 (10,0)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	0	0	n. v.	n. v.	0	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)						
SUE mit identifiziertem oder potentiellem Risiko	0	2 (14,3)	1 (4,0)	2 (33,3)	0	3 (15,0)
SUE von besonderem Interesse (AESI)	0	2 (14,3)	1 (4,0)	2 (33,3)	0	1 (5,0)
SAESI GvHD	0	2 (14,3)	1 (4,0)	1 (16,7)	0	1 (5,0)
SAESI infusionsbedingte Reaktion	0	0	0	1 (16,7)	0	0
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	2 (10,0)
Abstoßung von Knochenmark oder Organen	0	0	0	0	0	0
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Zusammenfassung

Studien mit Tabelecleucel – alle Patienten

Die Daten zur klinischen Sicherheit wurden anhand der Daten der Phase-III-Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), der drei supportiven klinischen Studien und den zwei Härtefallprogrammen mit erweitertem Therapiezugang analysiert, in denen insgesamt 183 Patienten mit Tabelecleucel behandelt wurden.

Daten zu den unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen liegen nur aus der Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 und der supportiven Studie EBV-CTL-201 vor, da nicht schwerwiegende UE in den beiden supportiven Studien 11-130 und 95-024 sowie den beiden Härtefallprogrammen nicht systematisch erfasst wurden.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden infusionsbedingte Reaktionen, die Übertragung von Infektionskrankheiten einschließlich wie des Zytomegalievirus (CMV), das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Graft-versus-Host-Erkrankung berücksichtigt. Neben diesen AESI wurden zwei weitere identifizierte und potenzielle Risiken definiert: Tumor-Flare-Reaktion (identifiziert) und Knochenmark- oder Organabstoßung (potenziell).

Unerwünschte Ereignisse

Bei fast allen Patienten der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten TEAE auf (95,6% %). Die häufigsten gemeldeten PT waren Krankheitsprogression, Pyrexie und Diarrhö gefolgt von Ermüdung, Erbrechen, Husten, Hyponatriämie, Übelkeit, erniedrigter Neutrophilenzahl, verringerten weißen Blutkörperchen und vermindertem Appetit. Die TEAE erreichten bei 49 (72,1 %) Patienten einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 und führten bei 16 (23,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Neben den am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignissen, der Krankheitsprogression, waren Diarrhoe und Pyrexie mit jeweils 30,9 % die am zweithäufigsten aufgetretenen TEAE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den vier klinischen Studien und den beiden Härtefallprogrammen hatten 62,8 % der Patienten mindestens ein TESAE, wobei 57,4 % der Patienten mindestens ein TESAE mit Schweregrad ≥ 3 aufwiesen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Die Gesamthäufigkeit der Patienten mit GvHD (akut und chronisch, nicht schwerwiegend) betrug 5,0 % (7/141 Patienten): 5,9 % (4/68) in den klinischen Studien; 4,1 % (3/73) in den Härtefallprogrammen. Eine schwerwiegende GvHD trat bei 2,7 % (5/183 Patienten) auf: bei keinem Patienten in der Studie ATA129-EBV-302, bei 6,0 % (4/67 Patienten) in den drei supportiven klinischen Studien und bei 1,4 % (1/73 Patienten) in den beiden Härtefallprogrammen. Insgesamt war die Inzidenz der GvHD im klinischen

Entwicklungsprogramm von Tabelecleucel deutlich niedriger als die in der Literatur berichtete Hintergrundinzidenz der spendervermittelten GvHD [15, 56].

Eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion trat bei 2 (1,1 %) der insgesamt 183 Patienten auf.

Es wurden keine Fälle eines Zytokin-Freisetzungssyndroms gemeldet.

Ferner traten bei keinem Patienten Übertragungen von Infektionen, einschließlich CMV, nach der Verabreichung von Tabelecleucel auf.

Für das Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion) wurde ein kausaler Zusammenhang mit Tabelecleucel nachgewiesen. Insgesamt wurden 3 von 141 Patienten (2,0 %) mit mindestens einer Tumorflare-Reaktion gemeldet, wobei die gemeldeten Ereignisse bei allen Patienten schwerwiegend waren.

Knochenmark- oder Organabstoßungen traten bei 2,8 % der Patienten auf (4/141 Patienten). Die drei schwerwiegenden Fälle ereigneten sich im Rahmen der beiden Härtefallprogramme.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Organtransplantation

Die Daten zur klinischen Sicherheit bei Patienten nach Organtransplantation wurden ebenfalls anhand der Daten der Phase-III-Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), der drei supportiven klinischen Studien und den zwei Härtefallprogrammen mit erweitertem Therapiezugang analysiert. Insgesamt wurden 94 Patienten nach Organtransplantation mit Tabelecleucel behandelt.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den meisten Patienten der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten TEAE auf (92,5 %). Die häufigsten gemeldeten PT waren Krankheitsprogression, Pyrexie und Diarrhoe gefolgt von akuter Nierenschädigung, Husten, Hyponatriämie, Erbrechen und Anämie. Die TEAE erreichten bei 27 (67,5 %) Patienten einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 und führten bei 9 (22,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Im Rahmen der Härtefallprogramme kam es im Fall von 6 (14,0 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Neben den am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignissen, der Krankheitsprogression, waren Diarrhoe (30,0 %) und Pyrexie (27,5 %) die bei den SOT-Patienten am zweithäufigsten aufgetretenen TEAE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den vier klinischen Studien und den beiden Härtefallprogrammen hatten ebenfalls 62,8 % der SOT-Patienten mindestens ein TESAE, wobei 56,4 % der Patienten mindestens ein TESAE mit Schweregrad ≥ 3 aufwiesen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Eine infusionsbedingte Reaktion trat bei nur 1 (0,01 %) SOT-Patienten (N=83) in Studie ATA129-SPU als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

Es traten keine Fälle von produktbezogenen Infektionen, einschließlich CMV, oder auch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom nach der Verabreichung von Tabelecleucel bei den SOT-Patienten auf.

Insgesamt wurde bei 1 von 83 Patienten (1,2 %) ein schwerwiegendes Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion) gemeldet.

Die Inzidenz von Abstoßungsereignissen betrug 2,8 % (4/83 SOT-Patienten) und war damit sehr niedrig [57]. Die Ereignisse wurden von den Prüfern/dem Prüfer als nicht mit Tabelecleucel in Verbindung stehend angegeben, mit Ausnahme von 1 Patienten aus Studie ATA129-SPU, der ein TESAE Grad 1 mit Herzabstoßung aufwies. Bei allen vier Ereignissen (1 Ereignis pro Patient) traten Störfaktoren auf, wie z. B. Abstoßungsereignisse in der Vorgeschichte des Transplantats oder eine reduzierte Dosierung der immunsuppressiven Behandlung vor dem Ereignis. Auf Grundlage der verfügbaren Daten konnte die EMA keinen Zusammenhang zwischen Organabstoßung und Tabelecleucel feststellen.

Studien mit Tabelecleucel – Patienten nach Stammzelltransplantation

Die Daten zur klinischen Sicherheit bei Patienten nach Stammzelltransplantation wurden ebenfalls anhand der Daten der Phase-III-Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), der drei supportiven klinischen Studien und den zwei Härtefallprogrammen mit erweitertem Therapiezugang analysiert. Insgesamt wurden 89 Patienten nach Stammzelltransplantation mit Tabelecleucel behandelt.

Unerwünschte Ereignisse

Bei allen Patienten der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten TEAE auf (100 %). Die häufigsten gemeldeten PT waren Pyrexie, Krankheitsprogression und Diarrhoe gefolgt von Ermüdung, Übelkeit, Erbrechen und peripherem Ödem sowie erniedrigter Neutrophilenzahl. Die TEAE erreichten bei 22 (78,6 %) Patienten einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 und führten bei 7 (25,0 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Im Rahmen der Härtefallprogramme kam es im Fall von 7 (23,3 %) HCT-Patienten zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Neben dem am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignis Pyrexie (35,7 %) waren Krankheitsprogression und Diarrhoe (je 32,1 %) die bei den HCT-Patienten am zweithäufigsten aufgetretenen TEAE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den vier klinischen Studien und den beiden Härtefallprogrammen hatten 62,9 % der HCT-Patienten mindestens ein TESAE, wobei 58,4 % der Patienten mindestens ein TESAE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3 aufwiesen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Die Gesamthäufigkeit der HCT-Patienten mit GvHD (akut und chronisch, nicht schwerwiegend) betrug 12,1 % (7/58 Patienten): 14,3 % (4/28) in den klinischen Studien; 10,0 % (3/30) in den Härtefallprogrammen. Dabei war die GvHD bei 5,6 % (5/89 Patienten) schwerwiegend: bei 8,9 % (4/45 Patienten) aus den drei supportiven klinischen Studien und bei 3,3 % (1/30 Patienten) aus den beiden Härtefallprogrammen.

Bei einem HCT-Patienten (1,1 %) trat eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auf (Studie 95-024).

Es traten keine Fälle von produktbezogenen Infektionen, einschließlich CMV, oder auch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom nach der Verabreichung von Tabelecleucel bei den HCT-Patienten auf.

Ein Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion) wurde insgesamt bei 2 von 58 HCT-Patienten (3,4 %) als unerwünschtes Ereignis gemeldet bzw. bei 2 der 89 HCT-Patienten (2,2 %) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Ereignisse traten jeweils bei HCT-Patienten in dem Härtefallprogramm ATA129-SPU auf.

In den klinischen Studien mit Tabelecleucel und den Härtefallprogrammen wurden keine Fälle von Knochenmarkabstoßung berichtet. Auf Grundlage der verfügbaren Daten konnte die EMA keinen Zusammenhang zwischen Knochenmarkabstoßung und Tabelecleucel feststellen.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Ergebnistabellen

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten <18 Jahre und ≥18 Jahre

Studie	Alter	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]
ALLELE (ATA129-EBV-302)	<18	6	4 (66,7)	16,4 [1,8; 18,4]	66,7 [19,5; 90,4]	0,0
	≥18	37	14 (37,8)	n. e. [6,9; n. e.]	60,4 [41,5; 74,9]	57,0 [38,2; 72,0]
EBV-CTL-201	<18	6	1 (16,7)	n. e. [2,3; n. e.]	83,3 [27,3; 97,5]	83,3 [27,3; 97,5]
	≥18	19	6 (31,6)	n. e. [2,6; n. e.]	62,8 [33,9; 81,9]	62,8 [33,9; 81,9]
11-130	<18	9	3 (33,3)	n. e. [1,2; n. e.]	88,9 [43,3; 98,4]	64,8 [25,3; 87,2]
	≥18	26	14 (53,8)	15,7 [4,6; n. e.]	57,7 [36,8; 73,9]	49,7 [29,5; 67,0]
95-024	<18	5	3 (60,0)	8,8 [0,9; n. e.]	40,0 [5,2; 75,3]	40,0 [5,2; 75,3]
	≥18	2	0,0	n. e. [n. e.; n. e.]	100,0	100,0
ATA129-EAP-901	<18	3	0,0	n. v.	n. v.	n. v.
	≥18	16	3 (18,8)	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129-SPU	<18	12	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
	≥18	42	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Patienten <18 Jahre und ≥18 Jahre

Studie	Alter	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)	<18	6	5 (83,3)	3 (50,0)	2 (33,3)	n. v.	1 (16,7)
	≥18	37	35 (94,6)	27 (73,0)	21 (56,8)	n. v.	13 (35,1)
EBV-CTL- 201	<18	6	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
	≥18	19	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
11-130 ^b	<18	9	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
	≥18	26	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
95-024 ^b	<18	5	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
	≥18	2	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
ATA129- EAP-901 ^b	<18	3	n. v.	n. v.	2 (66,7)	2 (66,7)	n. v.
	≥18	16	n. v.	n. v.	12 (75,0)	10 (62,5)	n. v.
ATA129- SPU ^b	<18	12	n. v.	n. v.	8 (66,7)	6 (50,0)	2 (16,7)
	≥18	42	n. v.	n. v.	27 (64,3)	25 (59,5)	8 (19,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung							
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.							

Zusammenfassung

Gesamtüberleben

Über alle sechs Studien hinweg umfasste das FAS insgesamt 183 Patienten, von denen 41 Patienten (22,4 %) in der Altersgruppe <18 Jahren sowie 142 Patienten (77,6 %) in der Altersgruppe ≥18 Jahren mit EBV⁺ PTLD nach SOT oder HCT behandelt wurden.

In der pädiatrischen Gruppe von Patienten <18 Jahren wurden 6 Patienten (14,0 %) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) mit Tabelecleucel behandelt sowie 20 Patienten (29,9 %) in den supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201: N=6, 11-130: N=9, 95-024: N=5) und 15 Patienten (20,5 %) im Rahmen der Härtefallprogramme in den Studien ATA129-EAP-901 (N=3) und ATA129-SPU (N=12).

In der Gruppe erwachsener Patienten ≥18 Jahren wurden 37 Patienten (86,0 %) in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) mit Tabelecleucel behandelt sowie 47 Patienten (70,1 %) in den supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201: N=19, 11-130: N=26, 95-024: N=2) und 58 Patienten (79,5 %) im Rahmen der Härtefallprogramme in den Studien ATA129-EAP-901 (N=16) und ATA129-SPU (N=42).

Phase-III-Studie

In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) starben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 in der Gruppe <18 Jahren insgesamt 4 der 6 pädiatrischen Patienten (66,7 %) mit EBV⁺ PTLN (Tabelle 4-109). Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 11,2 (1,8-18,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben betrug im Median 16,4 Monate (95 %-KI [1,8; 18,4]). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 66,7 % (95 %-KI [19,5; 90,4] sowie 0,0 %.

In der Gruppe an Patienten ≥ 18 Jahren starben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 insgesamt 14 der 37 erwachsenen Patienten (37,8 %) mit EBV⁺ PTLN (Tabelle 4-109). Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 11,0 (0,1-35,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben war bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median noch nicht erreicht (95 %-KI [6,9; n. e.]; Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 60,4 % (95 %-KI [41,5; 74,9] sowie 57,0 % (95 %-KI [38,2; 72,0]).

Supportive klinische Studien

In den supportiven klinischen Studien starben in der Gruppe <18 Jahren insgesamt 7 von 20 pädiatrischen Patienten (35,0 %) mit EBV⁺ PTLN. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 23,5 (0,9-72,5) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde lediglich in der Studie 95-024 erreicht und lag gepoolt über die drei Studien bei n. e. [8,8; n. e.]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 75,0 % (95 %-KI [50,0; 88,7]) und 64,6 % (95 %-KI [39,7; 81,3]) [54].

In der Gruppe der Patienten ≥ 18 Jahren starben insgesamt 20 von 47 erwachsenen Patienten (42,6 %) mit EBV⁺ PTLN. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 12,6 (0,4-84,0) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde lediglich in der Studie 11-130 erreicht und lag gepoolt bei n. e. [7,1; n. e.]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 61,8 % (95 %-KI [45,8; 74,3]) und 56,3 % (95 %-KI [40,0; 69,7]) [54].

Härtefallprogramme

In Studie ATA129-EAP-901 war kein Patient in der Gruppe der Patienten <18 Jahren gestorben, in der Gruppe Patienten ≥ 18 Jahren starben insgesamt 3 von 16 erwachsenen Patienten (18,8 %) mit EBV⁺ PTLN. In Studie ATA129-SPU lagen bis zum Datum des Datenschnitts am 05.11.2021 keine Daten zum Gesamtüberleben in den Gruppen der Patienten <18 Jahren und ≥ 18 Jahren vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Daten zur klinischen Sicherheit wurden anhand der Daten der Phase-III-Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), der drei supportiven klinischen Studien und den zwei Härtefallprogrammen mit erweitertem Therapiezugang analysiert, in denen insgesamt 183 Patienten mit Tabelecleucel behandelt wurden.

Daten zu den unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen liegen nur aus der Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 und der supportiven Studie EBV-CTL-201 vor und werden im Rahmen der integrierten Analyse gepoolt berichtet [17]. In den beiden supportiven Studien 11-130 und 95-024 sowie den beiden Härtefallprogrammen wurden unerwünschte Ereignisse nicht systematisch erfasst, sondern nur schwerwiegende TEAE berichtet.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den meisten Patienten <18 Jahren der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten gemäß der gepoolten Analyse TEAE auf (91,7 %). Die TEAE erreichten bei 6 (50,0 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 1 (8,3 %) Patient zu einem Behandlungsabbruch.

Ebenso traten bei fast allen Patienten ≥ 18 Jahren der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 TEAE auf (96,4 %). Die TEAE erreichten bei 43 (76,8 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 15 (26,8 %) Patient zu einem Behandlungsabbruch.

Die häufigsten gemeldeten PT in der Gruppe pädiatrischer Patienten <18 Jahren waren Krankheitsprogression sowie Pyrexie, Erbrechen, Hyponatriämie und erhöhte ALT-Werte (pro PT je 3 Patienten [25,0 %]) [17]. Krankheitsprogression war dabei das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis (4 Patienten [33,3 %]).

Die häufigsten gemeldeten PT in der Gruppe erwachsener Patienten ≥ 18 Jahren waren Krankheitsprogression, Pyrexie und Diarrhö [17]. Auch in dieser Patientengruppe war Krankheitsprogression das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden die Daten zu SUE jeweils für erwachsene und pädiatrische Patienten gepoolt und für die supportiven Studien nicht separat berichtet. In der Studie ATA129-EBV-302 sowie den drei supportiven Studien trat bei 57,7% der pädiatrischen Patienten (15 von 26 Patienten <18 Jahren) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die TESAE erreichten bei 13 (50,0 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei keinem Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Bei den erwachsenen Patienten trat bei 60,7% (51 von 84 Patienten ≥ 18 Jahren) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die TESAE erreichten bei 49 (58,3 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 8 (9,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Die häufigsten gemeldeten PT zu TESAE in der Gruppe pädiatrischer Patienten <18 Jahren waren Pyrexie (5 Patienten [19,2 %]) und Krankheitsprogression (4 Patienten [15,4 %]) [17].

Die häufigsten gemeldeten PT zu TESAE in der Gruppe erwachsener Patienten ≥ 18 Jahren waren Krankheitsprogression (n=11 [13,1 %]) und Pneumonie (n=10 [11,9 %]) gefolgt von Sepsis (n=8 [9,5 %]) [17].

Krankheitsprogression war zudem das am häufigsten berichtete TESAE, welches sowohl bei den pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten zum Tod führte.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
ALLELE	Studienbericht
(ATA129-EBV-302)	Atara Biotherapeutics (2021) Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Subjects with Epstein Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE Study). Clinical Study Report ATA129-EBV-302: FULL VERSION FOR REGULATORY SUBMISSION. [23]
	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov: NCT03394365 [24]
	EU Clinical Trials Register: 2017-002949-30 [25]
	Publikationen
	Prockop S, Hiremath M, Ye W, et al. (2019) A Multicenter, Open Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ Transplant Subjects with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+PTLD) after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy. Blood 134: 5326. [26]
	Prockop S, Mahadeo KM, Beitinjaneh A, et al. (2021) Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). Blood 138: 301. [27]
	Mahadeo K, Baiocchi RA, Beitinjaneh A, et al. (2022) New and Updated Results from a Multicenter, Open-Label, Global Phase 3 Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+PTLD) Following Allogeneic Hematopoietic Cell (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT) after Failure of Rituximab or

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). Session: 705. Cellular Immunotherapies: Late Phase and Commercially Available Therapies: Poster III, New Orleans. [13]</p>
	<p>Weitere Studienanalysen</p>
	<p>Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [53]</p>
	<p>Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]</p>
EBV-CTL-201	Studienbericht
	<p>Atara Biotherapeutics (2021) Multicenter Expanded Access Protocol of ATA129 for Subjects with Epstein Barr Virus-Associated Viremia or Malignancies for Whom There are No Appropriate Alternative Therapies. [28]</p>
	Studienregistereintrag
	<p>ClinicalTrials.gov: NCT02822495 [29]</p>
	Publikationen
	<p>Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, et al. (2021) Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. Blood 138: 887. [30]</p>
	<p>Torno L, Dahlberg A, Ghobadi A, et al. (2020) Clinical Experience of Tabelecleucel in Patients with Life-Threatening Complications of Epstein-Barr Virus Viremia. Blood 136: 7–8. [31]</p>
	Weitere Studienanalysen
	<p>Atara Biotherapeutics (2021) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [54]</p>
	<p>Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]
11-130	Studienbericht
	Atara Biotherapeutics (2020) A Phase II Study of the Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus Immune T Lymphocytes Derived from a Normal HLA-Compatible or Partially-Matched Third-Party Donor in the Treatment of EBV Lymphoproliferative Disorders and EBV-Associated Malignancies. [32]
	Studienregistereintrag
	ClinicalTrials.gov: NCT01498484 [33]
	Publikation
	Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, et al. (2021) Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. Blood 138: 887. [30]
	Weitere Studienanalysen
	Atara Biotherapeutics (2021) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [54]
	Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]
95-024	Studienbericht
	Atara Biotherapeutics (2020) An Evaluation of the Toxicity and Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus-Immune T-Lymphocytes Derived from a Normal HLA-Compatible or Haplotype Matched Donor in the Treatment of EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases or Malignancies and Patients with Detectable Circulating Levels of EBV DNA who are at High Risk for EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases. [34]

Studienbezeichnung**Quelle****Studienregistereintrag**

ClinicalTrials.gov: NCT00002663 [35]

Publikation

Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, et al. (2021) Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Blood* 138: 887. [30]

Weitere Studienanalysen

Atara Biotherapeutics (2021) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [54]

Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]

ATA129-EAP-901**Studienbericht**

Atara Biotherapeutics (2021) Expanded Access Protocol for Providing Tabelecleucel to Patients with Epstein-Barr Virus Associated Viremia or Malignancies for whom There are No Appropriate Alternative Therapies. [36]

Studienregistereintrag

ClinicalTrials.gov: NCT02822495 [29]

Publikationen

Choquet S, Chaganti S, Uttenthal B, et al. (2022) Demographics and treatment outcomes in patients with EBV + PTLD treated with off-the-shelf EBV-specific CTL under an ongoing expanded access program in Europe: First analyses. *JCO*; 40(16_suppl):7530. [37]

Torno L, Dahlberg A, Ghobadi A, et al. (2020) Clinical Experience of Tabelecleucel in Patients with Life-Threatening Complications of Epstein-Barr Virus Viremia. *Blood* 136: 7–8.

Studienbezeichnung	Quelle
	<p data-bbox="558 302 630 347">[31]</p> <p data-bbox="558 369 917 414">Weitere Studienanalysen</p> <p data-bbox="558 448 1417 526">Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [53]</p> <p data-bbox="558 560 1417 638">Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]</p>
ATA129-SPU	<p data-bbox="558 683 782 728">Studienbericht</p> <p data-bbox="558 761 1417 873">Atara Biotherapeutics (2021) Infusion of Tabelecleucel T-Lymphocytes Derived from a Normal HLA Partially Matched Donor in the Treatment of EBV-Associated Disease. [38]</p> <p data-bbox="558 907 869 952">Studienregistereintra</p> <p data-bbox="558 985 1417 1064">Paul-Ehrlich Institut (2022) Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts. [39]</p> <p data-bbox="558 1097 774 1142">Publikationen</p> <p data-bbox="558 1176 582 1209">-</p> <p data-bbox="558 1243 917 1288">Weitere Studienanalysen</p> <p data-bbox="558 1321 1417 1400">Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [53]</p> <p data-bbox="558 1433 1417 1512">Atara Biotherapeutics (2022) Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission. [17]</p>
Vergleichende Analyse	<p data-bbox="558 1556 782 1601">Studienbericht</p> <p data-bbox="558 1624 1417 1825">Atara Biotherapeutics (2021) Comparison of overall survival in subjects treated with Tabelecleucel in study ATA129-EBV-302 and subjects treated with standard of care in an external control arm identified through chart review in study RS002. Comparative study report. [6]</p> <p data-bbox="558 1859 901 1904">Studienregistereinträge</p> <p data-bbox="558 1937 582 1971">-</p>

Studienbezeichnung**Quelle**

Publikation

Zimmermann H, Xu H, Barlev A, et al. (2019) Burden of Hospitalizations Due to Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (EBV+PTLD) in Patients Who Failed First Line Rituximab or Rituximab Plus Chemotherapy Following Solid Organ Transplant (Post-SOT): A Retrospective Chart Review Study of German PTLD Registry. Blood 134: 65. [40]

Weitere Studienanalysen

CHMP/CAT. Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions - Clinical: Day 150 Joint Assessment Report Clinical; 16.08.2022. [12]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Tabelecleucel ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter 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.

Bei der EBV⁺ PTLD handelt es sich um eine seltene, aggressive hämatologische Krebserkrankung mit hoher Mortalität, die nach einer Organtransplantation (SOT) oder hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCT) auftreten kann. Für das Anwendungsgebiet von Tabelecleucel steht keine empfohlene Standardtherapie zur Verfügung. Dies spiegelt sich auch in der vom G-BA auf Anfrage von PIERRE FABRE bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie“ (hier nicht anwendbar, da Orphan Arzneimittel) wider, die zahlreiche Therapieoptionen umfasst.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen liegen im Anwendungsgebiet weder für Tabelecleucel noch für andere Therapien RCT vor, sodass ein direkter Vergleich von Tabelecleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator (indirekter Vergleich auf Basis von RCT) nicht möglich ist.

Die Bewertung von Tabelecleucel erfolgte daher auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studien ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie), EBV-CTL-201, 11-130, 95-024, ATA129-EAP-901, ATA129-SPU und einer vergleichenden Analyse, welcher der Chart-Review ATA129-RS002 und die Studie ATA129-EBV-302 zugrunde liegen. Ergänzend wurden Daten zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus einem systematischen Review zusammengestellt.

Von den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung drei Studien bereits abgeschlossen (EBV-CTL-201, 11-130, 95-024). Für die laufenden Studien ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU liegen Interimsergebnisse vor. Gemäß Studienprotokoll erfolgten die Studienauswertungen auf Basis der *Full Analysis Sets*. Diese umfassten alle Patienten, welche mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhalten haben.

Bei allen genannten Studien handelt es sich um prospektiv geplante Studien ohne Kontrollgruppe (einarmig) und damit gemäß Einstufung in der AM-NutzenV

§ 5 Abs. 6 Satz 3 um Evidenz der Stufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, stellen die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten die bestmögliche Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens dar. Aufgrund der großen beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen einer Tabelecleucel-Behandlung und den Therapien in den Vergleichsstudien ist jedoch davon auszugehen, dass es sich hierbei um einen tatsächlichen Effekt der Behandlung handelt.

Insgesamt erlaubt die vorliegende Datenbasis die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen quantifizierbaren Zusatznutzen des Gesamtüberlebens.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von Tabelecleucel bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit einer für das Epstein-Barr-Virus positiven Posttransplantations-lymphoproliferativen

Erkrankung (EBV⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben - bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet - gilt gemäß § 35a Absatz 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan-Drug-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tabelecleucel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, welche in den sechs Zulassungsstudien sowie einer vergleichenden Studie mit Tabelecleucel, die ebenfalls Teil des Zulassungsantrags war, in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden. Bei den Studien handelt es sich um die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studien ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie), EBV-CTL-201, 11-130, 95-024 (Phase-I/II-Studien), zwei Härtefallprogramm-Studien ATA129-EAP-901 (*Expanded Access Program*) und ATA129-SPU (*Single Patient Use*) und eine vergleichende Studie, die auf den Daten des Chart-Reviews ATA129-RS002 und der Studie ATA129-EBV-302 basiert. Ferner wurden zur Einordnung der Effektgrößen die Ergebnisse eines systematischen Reviews zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Evidenzbasis

Studien mit Tabelecleucel

Die Studien wurden in den USA (EBV-CTL-201, 11-130, 95-024, ATA129-EAP-901), global (ATA129-SPU) bzw. in den USA und Europa (ALLELE [ATA129-EBV-302]) durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die ORR berichtet, für die Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU zusätzlich Sicherheitsendpunkte. Das Gesamtüberleben und die Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen sekundärer Endpunkte für die Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 erfasst. Daten zu den unter Behandlung aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegen nur aus der Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 und der supportiven Studie EBV-CTL-201 vor, da in den beiden supportiven Studien 11-130 und 95-024 sowie den beiden Härtefallprogrammen nur schwerwiegende UE systematisch erfasst wurden.

Die genannten Studien berichten die Ergebnisse einer Behandlung mit Tabelecleucel bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter zwischen 2 und 81,5 Jahren. Insgesamt flossen 183 Patienten in die Analysen ein, von denen 41 Patienten (22,4 %) unter 18 Jahre alt sowie 142 Patienten (77,6 %) in der Altersgruppe ≥ 18 Jahren waren. Der Anteil an Kindern im Alter zwischen ≥ 6 und < 12 Jahren an allen pädiatrischen Patienten betrug 39,0 % (16/41 Patienten).

Die Patienten erhielten in allen Studien an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus eine Dosis Tabelecleucel und wurden in den folgenden drei Wochen der jeweils 35-tägigen Zyklen nachbeobachtet. Als Baselinewert wurde jeweils der letzte vorhandene Messwert eines Patienten vor der ersten Dosis Tabelecleucel definiert [46].

Für die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) waren zwei Interimsanalysen für die SOT-Kohorte geplant (bei N=15 und N=21 Patienten), die zum 10.08.2020 sowie 05.01.2021 durchgeführt wurden [12]. Für die HCT-Kohorte war generell keine formelle Zwischenanalyse geplant, wobei im Rahmen der Zwischenanalysen für die SOT-Kohorte auch die Daten der HCT-Kohorte analysiert wurden. Für alle anderen Studien waren a priori keine Interimsanalysen geplant. Im Fall der abgeschlossenen Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 wurden zum Studienende jeweils die finalen Analysen durchgeführt mit Datenschnitten zum 08.09.2020 (EBV-CTL-201), 01.03.2018 (11-130) und 21.05.2018 (95-024).

Für die Einreichung des Zulassungsantrags wurden die Daten der sechs Studien in einer *Integrated Summary of Safety* (ISS; 13.10.2021) synoptisch dargestellt und teils gepoolt. Die *Integrated Summary of Efficacy* (ISE; 01.10.2021) enthält lediglich Daten zu den vier klinischen Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024.

Im Rahmen der Antworten auf die „Day 120* Committee for Advanced Therapies (CAT) List of Questions“ der EMA wurden für die zum jetzigen Zeitpunkt noch laufenden Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU Datenschnitte zum 05.11.2021 erstellt. In die ISS vom 27.06.2022 wurden auch die bereits abgeschlossenen Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 integriert. Die ISE stellt nur Daten der Studien ALLELE (ATA129-EBV-302), ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU dar.

In den Studien EBV-CTL-201, 95-024, ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU waren einige verabreichte Produktchargen (aus Prozessversion 1 [PV1]) mit erheblicher Variabilität hergestellt worden (z. B. infolge einer erneuten Vergrößerung einer zuvor hergestellten Arzneimittelcharge, Verwendung von aus Patienten gewonnenem Ausgangsmaterial) und galten daher als nicht repräsentativ für Tabelecleucel. Darüber hinaus fehlt bei einigen der PV1-Chargen die entsprechend verifizierbare Dokumentation. Infolgedessen wurden die Daten der Patienten, die eine nicht repräsentative Charge erhalten hatten, in den Studienberichten der Härtefallprogramme ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU aus dem *Full Analysis Set* ausgeschlossen. In Absprache mit der EMA erfolgte für die ISE und ISS auch die Herausnahme entsprechender Chargen für die Studien EBV-CTL-201 und 95-024.

Im vorliegenden Dossier werden für alle oben genannten Studien die Daten aus repräsentativen Tabelecleucel-Produktchargen der aktuellen Datenschnitte berichtet.

Für die Studie ALLELE war bereits a priori eine unabhängige radiologische Bewertung sowie eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (*Independent Oncologic Response Adjudication*, IORA) ergänzend zur Bewertung durch den Prüfarzt vorgesehen. Sowohl für die supportiven Studien als auch die Härtefallprogramme wurden entsprechende

Auswertungen post hoc durchgeführt. Daraus resultieren grundsätzlich zwei Analysesets: Das FAS besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis von Tabelecleucel erhalten bzw. erhalten haben. Das IORA *Evaluable Set* umfasst alle Probanden der FAS, für die eine IORA-Bewertung nach der Baselineerhebung vorliegt. Mit Ausnahme der ORR-Evaluation basierten alle Analysen auf dem FAS.

Für das vorliegende Dossier wurden einheitlich die jeweiligen Auswertungen des FAS herangezogen. Für die ORR-Evaluation wird eine Auswertung berichtet, welche die IORA-bestätigten Responder auf das gesamte FAS-Set bezieht.

Über alle sechs Studien hinweg umfasste das *Full Analysis Set* insgesamt 183 Patienten. Von diesen wurden 43 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach SOT oder HCT in der Zulassungsstudie ALLELE (ATA129-EBV-302) behandelt, 67 Patienten in den supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=25, 11-130 N=35, 95-024 N=7) und 73 Patienten in den Studien der Härtefallprogramme (ATA129-EAP-901 N=19, ATA129-SPU N=54).

Das FAS der SOT-Kohorte umfasste insgesamt 94 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach einer Organtransplantation. Von diesen waren zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts 29 Patienten in die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) aufgenommen, 22 Patienten in die supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=11, 11-130 N=10, 95-024 N=1) und 43 Patienten in die Härtefallprogramme (ATA129-EAP-901 N=9, ATA129-SPU N=34).

In der HCT-Kohorte erhielten insgesamt 89 Patienten mit EBV⁺ PTLD nach einer Stammzelltransplantation in den zulassungsrelevanten Studien mindestens eine Dosis Tabelecleucel. Von diesen waren zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts 14 Patienten in die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), 45 Patienten in die supportiven klinischen Phase-I/II-Studien (EBV-CTL-201 N=14, 11-130 N=25, 95-024 N=6) und 30 Patienten in die Härtefallprogramme (ATA129-EAP-901 N=10, ATA129-SPU (N=20) eingeschlossen.

Vergleichende Studie

Ziel der vergleichenden Studie war es, das Überleben der in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) von Tabelecleucel-behandelten Patienten mit dem Überleben von Patienten zu vergleichen, die in der Praxis mit der Standardtherapie behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden SOT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab und Chemotherapie sowie HCT-Patienten mit Therapieversagen nach Rituximab. Die Daten zu Tabelecleucel stammten aus der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302). Die Daten zu den unter Alltagsbedingungen eingesetzten Therapien stammten aus einem retrospektiven Chart-Review von Patientenakten der Jahre 2000 bis 2018 in 29 Zentren in Nordamerika (Vereinigte Staaten und Kanada) und der Europäischen Union (ATA129-RS002) [4, 5].

Primäres Ziel der Studie ATA129-RS002 war die Bestimmung der ORR einer Folgetherapie nach einem Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie bei SOT-Patienten bzw. unter Behandlung mit Rituximab bei HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD. Sekundäres Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit gemessen am

Gesamtüberleben. Explorative Ziele waren die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs von EBV⁺ PTLD nach einer SOT oder HCT, einschließlich Patientencharakteristika, Behandlungsmustern und Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen.

Zur Durchführung des Vergleichs wurden die Ein- und Ausschlusskriterien von ALLELE (ATA129-EBV-302) auf die Patienten aus der Studie ATA129-RS002 angewandt, um einen externen Kontrollarm zu generieren. Im zweiten Schritt wurden Analysetechniken angewandt, um ein optimales Gleichgewicht zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm zu schaffen. Es wurde schließlich das Gesamtüberleben OS zwischen den beiden Armen verglichen.

Im Rahmen der Studie ATA129-RS002 wurden 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. Um die verfügbaren Daten vollständig zu nutzen, wurden alle Patienten mit vorheriger HCT, bei denen Rituximab versagt hatte, und alle Patienten mit vorheriger SOT, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatte, aus der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) (Behandlung) und die entsprechenden Patienten aus der Studie ATA129-RS002 (Kontrolle) in die vergleichende Analyse einbezogen.

Als Indexdatum für die primäre Analyse mit Datenschnitt zum 07.05.2021 wurde der „Beginn der Folgetherapie“ herangezogen, d. h. das Datum der ersten Dosis von Tabelecleucel in Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) sowie das Startdatum der nächsten systemischen Therapielinie in Studie ATA129-RS002. Als Endpunkt für die vergleichende Analyse wurde das Gesamtüberleben gewählt, da die Daten zur Ansprechrates aus den Krankenakten Einschränkungen aufwiesen, wie insbesondere eine fehlende Einheitlichkeit der Erhebungszeitpunkte und Kriterien für die Bewertung des Ansprechens [6].

Zum Stichtag 07.05.2021 bestand der Interventionsarm der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) aus 27 Patienten, darunter 14 Patienten mit HCT, bei denen Rituximab versagt hatte, und 13 Patienten mit SOT, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatten. Um die Schätzgenauigkeit zu verbessern, die Aussagekraft zu erhöhen und wichtige prognostische Faktoren in dieser heterogenen Population zu berücksichtigen, wurde eine gepoolte Analyse der HCT- und SOT-Gruppen durchgeführt. Eine deskriptive Analyse des OS für die HCT- und SOT-Untergruppen wurde zur Hypothesenbildung durchgeführt.

Um die Ausgewogenheit potenzieller Confounder im Behandlungs- und Kontrollarm zu verbessern, wurden eine Propensity-Score (PS)-basierte inverse Behandlungswahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPTW) und eine standardisierte Mortalitäts-/Morbiditätsverhältnissgewichtung (SMRW) vorgenommen. Der Propensity-Score (d. h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, der Behandlung zugewiesen zu werden) wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Die aus dem logistischen Regressionsmodell geschätzte Verteilung der PS zeigte eine ausreichende Übereinstimmung zwischen dem externen Kontrollarm (ATA129-RS002; Median 0,200; Q1, Q3: 0,128, 0,308) und dem Behandlungsarm (ATA129-

EBV-302; Median 0,394; Q1, Q3: 0,233, 0,467). Die PS überschritten sich für die Mehrheit der insgesamt in die Analyse einbezogenen Patienten (d. h. 89 der insgesamt 111 Patienten [80,2 %] aus den beiden Studien). Die PS wurden dann zur Schätzung der Gewichte in den IPTW- und SMRW-Methoden verwendet; die Ausgewogenheit jeder Kovariate wurde sowohl in Szenarien vor als auch nach der Gewichtung bewertet. Auf der Grundlage der standardisierten Mittelwertdifferenz wurde das Gleichgewicht nach der Gewichtung für die Grundlinienkovariaten erreicht [6].

Gemäß der "*Day 120* List of Questions*" seitens der EMA erfolgte eine weitere Analyse mit Indexdatum „Zeitpunkt der PTLD-Diagnose“ auf Grundlage des neuen Datenschnitts von ALLELE (ATA129-EBV-302) vom 05.11.2021. In diesen gingen 3 neue SOT-Patienten ein, sodass die Kohorte im Interventionsarm 30 Patienten umfasste; die Kohorte in Studie ATA129-RS002 umfasste weiterhin 84 Patienten (48 Patienten nach SOT und 36 Patienten nach HCT).

Da sich Prognose und Behandlung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten verbessert haben, erfolgte außerdem auf Anfrage seitens der EMA eine Analyse retrospektiver Daten, die nicht älter als 5-10 Jahre waren und somit im Vergleich zu den aktuellen Daten als repräsentativer und praxisnäher eingeschätzt wurden. ATARA analysierte daher die Daten der Studie ATA129-RS002 auf Basis der Verteilung der Patienten mit dem Indexdatum nach dem Diagnosejahr der PTLD. 29 Patienten (34,5 %) waren im Zeitraum 2000-2009 diagnostiziert worden, 55 (65,5 %) Patienten zwischen 2010 und 2018. Um eine aktuelle Stichprobe mit ausreichender Stichprobengröße zu erhalten, wurden Patienten in die vergleichende Analyse einbezogen, bei denen zwischen 2010 und 2018 eine PTLD diagnostiziert worden war (Indexdatum „Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010“).

Die Studienpopulation umfasste 30 Patienten aus ATA129-EBV-302 (Datenschnitt vom 05.11.2021) und 55 Patienten aus ATA129-RS002. Zu den 30 Patienten der Studie ATA129-EBV-302 gehörten 14 Patienten (46,7 %) mit EBV⁺PTLD nach HCT, die vor Studienbeginn einen Rückfall erlitten hatten oder refraktär (R/R) gegenüber Rituximab waren, und 16 Patienten (53,3 %) mit EBV⁺PTLD nach Organtransplantation und R/R gegenüber Rituximab plus Chemotherapie vor Studienbeginn. Die 55 Patienten der Studie ATA129-RS002 umfassen 27 Patienten (49,1 %) mit EBV⁺PTLD nach HCT und R/R auf Rituximab und 28 (50,9 %) mit EBV⁺PTLD nach SOT und R/R auf Rituximab plus Chemotherapie.

Zusatznutzen**Mortalität**

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt 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 (OS) – alle Patienten – n (%)					
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 (OS) – Patienten nach Organtransplantation – n (%)					
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.
ATA129-SPU	34	7 (20,6)	n. v.	n. v.	n. v.
Gesamtüberleben (OS) – Patienten nach Stammzelltransplantation – n (%)					
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]

Endpunkt 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]
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

Endpunkt „Gesamtüberleben“ in Studien mit Tabelecleucel

Phase-III-Studie: In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) starben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 18 der insgesamt 43 Patienten (41,9 %) mit EBV⁺ PTLD, davon 14 von 29 (48,3 %) Patienten nach SOT und 4 von 14 (28,6 %) Patienten nach HCT. Die Nachbeobachtungszeit im Fall aller Patienten lag im Median bei 11,0 (0,1-35,4) Monaten, im Fall der Patienten nach SOT bei 6,0 (0,1-35,4) Monaten und der Patienten nach HCT bei 14,1 (2,0-35,4) Monaten. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben aller Patienten betrug im Median 18,4 Monate (95 %-KI [6,9; n. e.]); die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 61,1 % (95 %-KI [43,7; 74,5]) sowie 49,5 % [31,3; 65,3]. In der SOT-Kohorte betrug der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben im Median 16,4 Monate (95 %-KI [5,0; n. e.]); die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen 56,2 % (95 %-KI [34,6; 73,2]) sowie 40,1 % [19,7; 59,7]. Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) in der HCT-Kohorte wurde nicht erreicht (n. e. [5,7; n. e.] Monate); die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen jeweils 70,1 % (95 %-KI [38,5; 87,6]).

Supportive Studien: Die Daten zum Gesamtüberleben aus den supportiven Studien sind konsistent zu den Ergebnissen aus der Zulassungsstudie ALLELE (ATA129-EBV-302). In den supportiven klinischen Studien starben 40,3 % der Patienten, davon 40,9 % bei den Patienten nach SOT und 40 % der Patienten nach HCT. Die Nachbeobachtungszeit über alle Patienten lag im Median bei 14,7 (0,4-84,0) Monaten (SOT-Patienten 22,5 [0,4-72,5] Monate, HCT Patienten 13,2 [0,6-84,0] Monate). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben (Median [95 %-KI]) wurde in keiner der Studien erreicht und lag entsprechend gepoolt über alle Patienten bei n. e. [12,9; n. e.]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12 Monaten und 24 Monaten betragen im Fall aller Patienten betragen 65,9 % (95 %-KI [52,9; 76,1]) und 58,7 % (95 %-KI [45,4; 69,8]), bei den SOT-Patienten 72,4 % (48,6; 86,6) und 62,4 % (38,5; 79,2) sowie bei den HCT-Patienten 62,5 % (46,1; 75,2) und 56,9 % (40,4; 70,4).

Die gepoolte Analyse der vier klinischen Studien ATA129-EBV-302, EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 belegt ebenfalls, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ATA129-EBV-302 und gepoolt über alle vier klinischen Studien konsistent sind [12]. In der kumulativen Analyse der supportiven Studien war das Gesamtüberleben der Responder

signifikant höher als das der Non-Responder. Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie ALLELE überein.

Härtefallprogramme: In den beiden Studien ATA129-EAP-901 und ATA129-SPU waren 15,8 % und 37,0 % aller Patienten (ATA129-EAP-901 kein SOT-Patient und 30,0 % der HCT Patienten; ATA129-SPU 20,6 % der SOT-Patienten und 65,0 % der HCT-Patienten) bis zum Datum des Datenschnitts vom 05.11.2021 gestorben. Die Behandlungszeiten lagen im Median im Fall aller Patienten in Studie ATA129-EAP-901 bei 2,3 (0,3-12,0) Monaten (SOT-Patienten 2,3 (0,5-12,0) Monate; HCT-Patienten 2,4 (0,3-3,2) Monate) und in Studie ATA129-SPU bei 1,2 (0,03-13,1) Monaten (SOT-Patienten 1,8 (0,03-13,1) Monate; HCT-Patienten 0,5 (0,03-4,5)). Es war jeweils ein Monat Nachbeobachtungszeit vorgesehen. Die KM-Schätzer zum Gesamtüberleben sowie zum Überleben nach 12 Monaten und 24 Monaten lagen für beide Studien nicht vor.

Endpunkt „Gesamtüberleben“ in vergleichender Studie

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität - vergleichende Studie

	Tabelecleucel ALLELE (ATA129-EBV-302)		Vergleichsarm RS002 (Chart-Review)		
	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI]	N^a	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Datenschnitt zum 07.05.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie					
nicht adjustiert	27	n. e. [5,7; n. e.]	84	5,4 [2,5; 12,4]	0,52 [0,28; 0,96] 0,038
IPTW- adjustiert ^b	27	16,4 [5,7; n. e.]	84	5,1 [2,3; 9,7]	0,42 [0,21; 0,85] 0,016
SMRW- adjustiert ^c	27	n. e. [5,7; n. e.]	84	3,3 [1,8; 5,5]	0,40 [0,21; 0,75] 0,005
Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Zeit der PTLD-Diagnose [12]					
nicht adjustiert	30	63,3 (25,1; 191,3)	84	15,2 (8,7; 23,3)	0,46 (0,26; 0,81) 0,007
IPTW- adjustiert ^d	30	63,3 (19,9; 191,3)	84	14,2 (8,4; 22,0)	0,37 (0,19; 0,74) 0,005
SMRW- adjustiert ^e	30	63,3 (25,1; 191,3)	84	13,3 (6,1; 20,0)	0,37 (0,20; 0,69) 0,002

Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021; Indexdatum: Beginn der Folgetherapie; Patienten mit PTLD-Diagnose ab 2010 [12]					
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 ^f	30	n. e. (11,0; n. e.)	55	3,3 (2,1; 9,7)	0,34 (0,16; 0,70) 0,004
SMRW-adjustiert ^g	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: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 113 vs. 110
c: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 27,0 vs. 25,8
d: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 108 vs. 113
e: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,3
f: Inverse Probability of Treatment Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 82,8 vs. 84,7
g: Standard Mortality Ratio Weighting; gewichteter Stichprobenumfang (Behandlung vs. Kontrolle): 30,0 vs. 29,7
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die primäre Analyse, die im Rahmen der vergleichenden Studie durchgeführt wurde (ALLELE-Datenschnitt zum 07.05.2021) ergab signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zugunsten von Tabelecleucel (HR von 0,52 [0,28; 0,96]; p=0,038). Die Punktschätzung blieb dabei ebenfalls positiv unter der Verwendung von Gewichtungsansätzen, um die beobachteten Unterschiede bei den Patientenmerkmalen zu berücksichtigen (SMRW-adjustiert: HR 0,40 [0,21; 0,75]; p=0,005; IPTW-adjustiert: HR 0,42 [0,21; 0,85]; p=0,016). Im Fall der SOT-Kohorte betrug das Gesamtüberleben im Median 16,4 vs. 9,7 Monate (Behandlung vs. Kontrolle), bei der HCT-Kohorte war das Gesamtüberleben im Median nicht erreicht (2,0 Monate, Behandlung vs. Kontrolle).

Die Analyse zum Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 05.11.2021 und dem Datum der PTLD-Diagnose als Indexdatum zeigte im unbereinigten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell mit robuster Schätzung der Varianz ebenfalls einen signifikanten OS-Vorteil von Tabelecleucel mit einer Hazard Ratio von 0,46 (95%-KI [0,26; 0,81]; p=0,007). Dieser Zusammenhang wird nach Anpassung mit den Methoden SMRW (HR 0,37, 95 %-KI [0,20; 0,69]; p=0,002) und IPTW (HR 0,37, 95 %-KI [0,19; 0,74]; p=0,005) noch verstärkt. Für beide Transplantationskohorten wurde im historischen Vergleich ein Überlebensvorteil nachgewiesen: Im Fall der SOT-Patienten betrug das Gesamtüberleben im Median 63 Monate vs. 23 Monate (Behandlung vs. Kontrolle) sowie bei den HCT-Patienten 39 Monate vs. 3 Monate (Behandlung vs. Kontrolle).

Auch die Ergebnisse der Analyse mit aktuelleren Patienten des Chart-Reviews stimmten mit der ursprünglichen Analyse überein. Das *Propensity-Score*-basierte Verfahren führte dabei zu einer größeren Überlappung zwischen den Populationen der Studien ATA129-RS002 und

ATA129-EBV-302 als in der ursprünglichen Analyse (85 % vs. 80 %), die Analysemethoden waren sonst mit der ursprünglichen Analyse identisch. Im unbereinigten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell mit robuster Schätzung der Varianz zeigt Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung einen signifikanten OS-Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,46 (95%-KI [0,24; 0,88]; $p=0,019$). Dieser Zusammenhang wird nach Anpassung mit den Methoden IPTW (HR 0,34, 95 %-KI [0,16; 0,70]; $p=0,004$) und SMRW (HR 0,35, 95 %-KI [0,18; 0,68]; $p=0,002$) ebenfalls verstärkt.

Gesamtfazit zur Mortalität

Zum Gesamtüberleben von EBV⁺ PTLD-Patienten, die gegenüber Rituximab- bzw. Rituximab-Chemotherapie refraktär sind oder einen Rückfall haben und die eine Folgetherapie benötigen, liegen nur wenige Daten vor. Neben dem oben genannten Chart-Review [6] konnten auf Basis einer systematischen Recherche [7] lediglich drei weitere Studien mit mindestens 10 Patienten in der relevanten Patientengruppe identifiziert werden, in denen nicht Tabelecleucel im Fokus stand [8–10].

Während der Chart-Review den aktuellen Therapiestandard dokumentiert, der auch die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie widerspiegelt (Tabelle 4-52 und Tabelle 4-51), lag der Fokus in den drei anderen Studien auf Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) sowie zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL; Tabelle 4-35 und Tabelle 4-38). Die Daten von *Kazi et al.* beschreiben dabei die Therapieergebnisse unter (nicht zugelassenen) CTL, die eine schottische Zellbank mit Genehmigung der *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* herstellt und für den individuellen Heilversuch zur Verfügung stellt [11].

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studien mit der aktuellen Standardtherapie

Studie	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten in % (95 %-KI)	Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten in % (95 %-KI)
Alle Patienten					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	84	58 (69,0)	5,4 (2,5; 12,4) ^b	n. v.	n. v.
Patienten nach Organtransplantation					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	48	n. v.	9,7 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	20	8 (40,0)	46,4 (0; 103,9)	70,0 % ^c (n. v.; n. v.)	n. v.
Patienten nach Stammzelltransplantation					
ATA129-RS002 (Chart-Review)	36	n. v.	2,0 (n. v.; n. v.)	n. v.	n. v.
Dobrovina et al. 2012	22	13 (59,1)	29,2 ^b (6,7; 104,9) ^b	62,3 ^b (8,3; 67,1)	52,0 ^b (17,3; 78,8)
Luo et al. 2020	23	16 (69,6)	n. v.	n. v.	n. v.
Kazi et al. 2019	28	23 (82,1)	1,2 (0,6; 1,8)	32,1 ^c (n. v.; n. v.)	n. v.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: eigene Berechnung c: aus Grafik abgelesen					

Bei Patienten nach SOT zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten des Chart-Reviews, die in den Jahren 2000 bis 2018 mit diversen Regimen therapiert wurden (OS im Median 9,7 Monate), und Patienten, die zwischen 2011 und 2017 im individuellen Heilversuch CTL der Zellbank erhielten (OS im Median 46,4 Monate). Unter CTL betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 70 % (Tabelle 4-113).

Dem gegenüber erreichte Tabelecleucel Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 56,2 und 80,8 % nach einem Jahr und zwischen 40 und 80,8 % nach zwei Jahren. Das OS betrug 14,9 bzw. 16,4 Monate (Tabelle 4-111).

Die Zahlen deuten darauf hin, dass bei SOT-Patienten mit aufbereiteten CTL deutlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden können als mit den diversen in der Praxis eingesetzten Therapien. Mit Tabelecleucel steht damit das erste zugelassene Produkt für diese Patienten zur Verfügung.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei HCT-Patienten. Auch hier waren die Ergebnisse uneinheitlich. Bei *Dobrovina et al.* wurden mit DLI und CTL Überlebenswahrscheinlichkeiten von über 60 % nach einem Jahr und noch über 50 % nach zwei Jahren erreicht (Tabelle 4-113).

Diese sind konsistent mit den Daten der Tabelecleucel-Studien, in denen Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,0 bis 70,1 % nach einem Jahr erreicht werden, die auch noch zwei Jahre nach der Tabelecleucel-Therapie andauerten. Die Zeit bis zum Ereignis wurde im Median weder in den abgeschlossenen Studien noch in der Studie ALLELE erreicht (Tabelle 4-111).

Die Daten liefern damit einen Anhaltspunkt, dass mit Tabelecleucel auch bei HCT-Patienten ein deutlich besseres Gesamtüberleben erzielt werden kann als mit den bisher eingesetzten Therapien mit Ausnahme von DLI bzw. CTL individueller Spender oder akademischer Biobanken.

Dieser Vorteil von Tabelecleucel wird durch die Ergebnisse der vergleichenden Analyse bestätigt.

Der nicht adjustierte Vergleich ergab für den ALLELE-Datenschnitt zum 07.05.2021 eine Verdopplung des Gesamtüberlebens durch Tabelecleucel im Vergleich zur Therapie in der Praxis. Bei Adjustierung sank die HR weiter (Tabelle 4-112).

Auch auf Grundlage des neuen Datenschnitts vom 05.11.2021 und mit dem Datum der PTL-Diagnose als Indexdatum zeigte Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung einen signifikanten OS-Vorteil, wobei dieser Zusammenhang nach Adjustierung noch verstärkt wurde. Unter Tabelecleucel war das OS ab PTL-Diagnose um Faktor 4 bis 5 erhöht (Tabelle 4-112).

Die Analyse, in welche ausschließlich Chart-Review-Patienten mit PTL-Diagnose ab 2010 einfließen, zeigte vergleichbare Ergebnisse (ALLELE-Datenschnitt für EMA zum 05.11.2021).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen weisen auf vergleichbare Therapieergebnisse bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten hin.

Morbidität

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Morbidität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
Tumoransprechen (ORR) – alle Patienten – n (%)				
ALLELE (ATA129-	43	22 (51,2) [35,5; 66,7]	12 (27,9) [15,3; 43,7]	10 (23,3) [11,8; 38,6]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
EBV-302)		<0,0001	n. v.	n. v.
EBV-CTL-201	25	12 (48,0) [27,8; 68,7] n. v.	3 (12,0) [n. v.; n. v.] n. v.	9 (36,0) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	35	11 (31,4) [16,9; 49,3] n. v.	6 (17,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	7	5 (71,4) [29,0; 96,3] n. v.	4 (57,1) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (14,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	19	13 (68,4) [43,4; 87,4] n. v.	8 (42,1) [n. v.; n. v.] n. v.	5 (26,3) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	54	26 (48,1) [34,3; 62,2] n. v.	16 (29,6) [n. v.; n. v.] n. v.	10 (18,5) [n. v.; n. v.] n. v.
Tumoransprechen (ORR) – Patienten nach Organtransplantation – n (%)				
ALLELE (ATA129-EBV-302)	29	15 (51,7) [32,5; 70,6] 0,0001	6 (20,7) [8,0; 39,7] n. v.	9 (31,0) [15,3; 50,8] n. v.
EBV-CTL-201	11	5 (45,5) [16,7; 76,6] n. v.	2 (18,2) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (27,3) [n. v.; n. v.] n. v.
11-130	10	3 (30,0) [6,7; 65,2] n. v.	1 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	1	1 (100,0) [2,5; 100] n. v.	1 (100,0) [n. v.; n. v.] n. v.	0 [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	9	6 (66,7) [29,9; 92,5] n. v.	4 (44,4) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (22,2) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	34	19 (55,9) ^b [37,9; 72,8] ^c n. v.	11 (32,4) [n. v.; n. v.] n. v.	8 (23,5) [n. v.; n. v.] n. v.
Tumoransprechen (ORR) – Patienten nach Stammzelltransplantation – n (%)				
ALLELE (ATA129-EBV-302)	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] 0,0116	6 (42,9) [17,7; 71,1] n. v.	1 (7,1) [0,2; 33,9] n. v.
EBV-CTL-201	14	7 (50,0) [23,0; 77,0] n. v.	1 (7,1) [n. v.; n. v.] n. v.	6 (42,9) [n. v.; n. v.] n. v.

Endpunkt Studie	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit CR n (%) [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit PR n (%) [95 %-KI], p-Wert
11-130	25	8 (32,0) [14,9; 53,5] n. v.	5 (20,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (12,0) [n. v.; n. v.] n. v.
95-024	6	4 (66,7) [22,3; 95,7] n. v.	3 (50,0) [n. v.; n. v.] n. v.	1 (16,7) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-EAP-901	10	7 (70,0) [34,8; 93,3] n. v.	4 (40,0) [n. v.; n. v.] n. v.	3 (30,0) [n. v.; n. v.] n. v.
ATA129-SPU	20	7 (35,0) [15,4; 59,2] n. v.	5 (25,0) [n. v.; n. v.] n. v.	2 (10,0) [n. v.; n. v.] n. v.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

Endpunkt „Tumoransprechen“ in Studien mit Tabelecleucel

Die gepoolte Analyse der vier klinischen Studien ATA129-EBV-302, EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024 belegt, dass die Ergebnisse zum Tumoransprechen (ORR; definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen bzw. Teilansprechen) in der Studie ATA129-EBV-302 und gepoolt über alle vier klinischen Studien konsistent sind [12].

Phase-III-Studie: In der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) erreichten 22 von insgesamt 43 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (12 Patienten [27,9 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [23,3 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer statistisch signifikant erhöhten objektiven Ansprechrates gegenüber der Nullhypothese von 51,2 % (95 %-KI [35,5; 66,7]; p<0,0001). In den beiden untersuchten Kohorten von Patienten nach SOT und HCT zeigten sich vergleichbare Ergebnisse: So hatten als bestes Gesamtansprechen 15 von 29 Patienten nach SOT entweder ein vollständiges Ansprechen (6 Patienten [20,7 %]) oder Teilansprechen (9 Patienten [31,0 %]) sowie 7 von 14 Patienten nach HCT ein vollständiges Ansprechen (6 Patienten [42,9 %]) oder Teilansprechen (1 Patient [7,1 %]) gemäß IORA-Beurteilung. Die ORR war in beiden Kohorten jeweils statistisch signifikant erhöht und betrug in der SOT-Kohorte 51,7 % (95 %-KI [32,5; 70,6]; p=0,0001) und in der HCT-Kohorte 50,0 % (95 %-KI [23,0; 77,0]; p=0,0116).

Supportive Studien: In den gepoolten supportiven klinischen Studien erreichten 28 von insgesamt 67 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (13 Patienten [19,4 %]) oder Teilansprechen (15 Patienten [22,4 %]) gemäß IORA-Beurteilung mit einer objektiven Ansprechrates von 41,8 % (95 %-KI [29,8; 54,5]). In den beiden untersuchten Patienten-Kohorten nach SOT und HCT zeigten sich ebenfalls vergleichbare Ergebnisse: So hatten als bestes Gesamtansprechen 9 der 22 Patienten nach SOT entweder ein vollständiges Ansprechen (4 Patienten [18,2 %]) oder Teilansprechen

(5 Patienten [22,7 %]) sowie 19 der 45 Patienten nach HCT ein vollständiges Ansprechen (9 Patienten [20,0 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [22,2 %]) gemäß IORA-Beurteilung. Die ORR betrug in der SOT-Kohorte 40,9 % (95 %-KI [20,7; 63,6]) und in der HCT-Kohorte 42,2 % (95 %-KI [27,7; 57,8]).

Härtefallprogramme: In Studie ATA129-EAP-901 erreichten 13 von insgesamt 19 Patienten mit EBV⁺ PTLD als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (8 Patienten [42,1 %]) oder Teilansprechen (5 Patienten [26,3 %]) mit einer objektiven Ansprechrates von 68,4 % (95 %-KI [43,4; 87,4]; gemäß IORA). In Studie ATA129-SPU erreichten 26 von 54 Patienten mit EBV⁺ PTLD ein bestes Gesamtansprechen entweder als vollständiges Ansprechen (16 Patienten [29,6 %]) oder Teilansprechen (10 Patienten [18,5 %]) mit einer objektiven Ansprechrates von 48,1 % (95 %-KI [34,3; 62,2]; IORA).

Bei den untersuchten Kohorten mit EBV⁺ PTLD nach SOT und HCT in Studie ATA129-EAP-901 hatten ein bestes Gesamtansprechen 6 von 9 Patienten nach SOT (vollständiges Ansprechen: 4 Patienten [44,4 %]), Teilansprechen: 2 Patienten [22,2 %]) sowie 7 von 10 Patienten nach HCT (vollständiges Ansprechen: 4 Patienten [40,0 %]), Teilansprechen: 3 Patienten [30,0 %]) gemäß IORA-Beurteilung. Die ORR betrug in der SOT-Kohorte 66,7 % (95 %-KI [29,9; 92,5]) sowie in der HCT-Kohorte 70,0 % (95 %-KI [34,8; 93,3]).

Bei den untersuchten Kohorten mit EBV⁺ PTLD nach SOT und HCT in Studie ATA129-SPU hatten ein bestes Gesamtansprechen 19 von 34 Patienten nach SOT (vollständiges Ansprechen: 11 Patienten [32,4 %], Teilansprechen: 8 Patienten [23,5 %]) sowie 7 von 20 Patienten nach HCT (vollständiges Ansprechen: 5 Patienten [25,0 %]), Teilansprechen: 2 Patienten [10,0 %]) gemäß Beurteilung des behandelnden Arztes. Die ORR betrug in der SOT-Kohorte 55,9 % (95 %-KI [37,9; 72,8]) sowie in der HCT-Kohorte 35,0 % (95 %-KI [15,4; 59,2]).

Gesamtfazit zur Morbidität

Der Zusatznutzen von Tabelecleucel auf die Überlebenszeit resultiert aus hohen Ansprechrates. Etwa 56 % in der SOT-R+C-Kohorte und 50 % der Patienten in der HCT-Kohorte erreichten nach im Median 1 Monat eine partielle oder vollständige Remission.

Die objektive Ansprechrates lag in den Studien zwischen 31,4 und 71,4 %. In der Studie ALLELE erreichte sie 51,2 % (95 %-KI [35,5; 66,7]) (Tabelle 4-5).

Bei 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

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit – Gesamtraten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	UE n (%)	UE CTCAE-Grad ≥3 n (%)	SUE n (%)	SUE CTCAE-Grad ≥3 n (%)	Behandlungs- abbruch aufgrund UE n (%)
Sicherheit und Verträglichkeit – alle Patienten – 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)
Sicherheit und Verträglichkeit – Patienten nach Organtransplantation – n (%)						
ALLELE (ATA129- EBV-302)	29	26 (89,7)	20 (69,0)	15 (51,7)	15 (51,7)	8 (27,6)
EBV-CTL- 201	11	11 (100)	7 (63,6)	8 (72,7)	7 (63,6)	1 (9,1)
11-130 ^b	10	n. v.	n. v.	7 (70,0)	7 (70,0)	n. v.
95-024 ^b	1	n. v.	n. v.	1 (100)	1 (100)	n. v.
ATA129- EAP-901	9	n. v.	n. v.	6 (66,7)	5 (55,6)	0 (0)
ATA129-SPU	34	n. v.	n. v.	22 (64,7)	18 (52,9)	6 (17,6)
Sicherheit und Verträglichkeit – Patienten nach Stammzelltransplantation – n (%)						
ALLELE (ATA129- EBV-302)	14	14 (100)	10 (71,4)	8 (57,1)	8 (57,1)	6 (42,9)
EBV-CTL- 201	14	14 (100)	12 (85,7)	9 (64,3)	9 (64,3)	1 (7,1)
11-130 ^b	25	n. v.	n. v.	13 (52,0)	10 (40,0)	n. v.
95-024 ^b	6	n. v.	n. v.	5 (83,3)	5 (83,3)	n. v.
ATA129- EAP-901	10	n. v.	n. v.	8 (80,0)	7 (70,0)	3 (30,0)
ATA129-SPU	20	n. v.	n. v.	13 (65,0)	13 (65,0)	4 (20,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: In der Studie wurden nur schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) systematisch erfasst.						

Unerwünschte Ereignisse

Bei Analyse der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse aller Patienten in den Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 zeigte sich, dass bei fast allen Patienten TEAE auftraten (95,6 %). Die TEAE erreichten bei 49 (72,1 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 16 (23,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch. In den vier klinischen Studien und den beiden Härtefallprogrammen hatten 62,8 % der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wobei 57,4 % der Patienten mindestens ein TESAЕ mit maximalem Schweregrad ≥ 3 aufwiesen.

Ebenso traten bei fast allen Patienten nach Organtransplantation (92,5 %) sowie bei allen Patienten nach Stammzelltransplantation (100 %) aus den Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 TEAE auf. In der SOT-Kohorte erreichten die TEAE bei 27 (67,5 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 9 (22,5 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Im Rahmen der Härtefallprogramme kam es bei 6 (14,0 %) SOT-Patienten zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Im Fall der HCT-Kohorte erreichten die TEAE bei 22 (78,6 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 7 (25,0 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch; im Rahmen der Härtefallprogramme kam es bei 7 (23,3 %) HCT-Patienten zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten 62,8 % aller Patienten in den vier klinischen Studien und den beiden Härtefallprogrammen, wobei 57,4 % der Patienten mindestens ein TESAЕ mit maximalem Schweregrad ≥ 3 aufwiesen. Im Fall der SOT-Patienten trat ebenfalls bei 62,8 % und 62,9 % der HCT-Patienten mindestens ein TESAЕ in den sechs Studien auf, wobei 56,4 % der SOT-Patienten und 58,4 % der HCT-Patienten mindestens ein TESAЕ mit maximalem Schweregrad ≥ 3 aufwiesen.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse gemäß Preferred Term waren das Fortschreiten der Erkrankung, Pyrexie und Diarrhö. Die häufigsten TESAЕs und tödlichen TESAЕs waren in allen Kohorten das Fortschreiten der Erkrankung. Das behandlungsbedingte TESAЕ mit der höchsten Probandeninzidenz war Pyrexie. Keine der tödlichen TESAЕs wurde als behandlungsbedingt eingestuft, mit Ausnahme eines Probanden im Expanded-Access-Programm, bei dem der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Tabelecleucel für möglich hielt [14].

UE von besonderem Interesse (AESI)

Eine infusionsbedingte Reaktion als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei 2 (1,1 %) der insgesamt 183 Patienten auf, eine weitere, nicht schwerwiegende Reaktion bei einem Patienten aus der supportiven Studie ATA129-SPU. Im Fall der SOT-Kohorte (N=83) trat nur bei 1 (0,01 %) Patienten in Studie ATA129-SPU des Härtefallprogramms sowohl als unerwünschtes und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eine auf infusionsbedingte Reaktion auf, in der HCT-Kohorte (N=58) trat bei keinem der Patienten ein derartige Reaktion auf.

Es traten bei den Patienten nach der Verabreichung von Tabelecleucel keine Fälle produktbezogener Infektionen, einschließlich CMV, oder auch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf.

Die Gesamthäufigkeit der Patienten mit GvHD (akut und chronisch, nicht schwerwiegend) betrug 5,0 % (7/141 Patienten): 5,9 % (4/68) in den klinischen Studien; 4,1 % (3/73) in den Härtefallprogrammen. Dabei war die GvHD bei 2,7 % (5/183 Patienten) schwerwiegend: bei 6,0 % (4/67 Patienten) aus den drei supportiven klinischen Studien und bei 1,4 % (1/73 Patienten) aus den beiden Härtefallprogrammen. In der SOT-Kohorte wurden keine Fälle mit GvHD (akut und chronisch, schwerwiegend und nicht schwerwiegend) sowohl in den beiden klinischen Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 als auch den beiden Härtefallprogrammen berichtet. Die Gesamthäufigkeit der HCT-Patienten mit GvHD (akut und chronisch, nicht schwerwiegend) betrug 12,1 % (7/58 Patienten): 14,3 % (4/28) in den klinischen Studien; 10,0 % (3/30) in den Härtefallprogrammen. Dabei war die GvHD bei 5,6 % (5/89 Patienten) schwerwiegend: bei 8,9 % (4/45 Patienten) aus den drei supportiven klinischen Studien und bei 3,3 % (1/30 Patienten) aus den beiden Härtefallprogrammen. Insgesamt war die Inzidenz der GvHD im klinischen Entwicklungsprogramm von Tabelecleucel viel niedriger als die in der Literatur berichtete Hintergrundinzidenz der spendervermittelten GvHD.

Für das Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion) wurde ein kausaler Zusammenhang mit Tabelecleucel nachgewiesen. Insgesamt wurden 3 von 141 Patienten (2,0 %) mit mindestens einer Tumorflare-Reaktion gemeldet, wobei die gemeldeten Ereignisse bei allen Patienten schwerwiegend waren. Bei 1 der 83 (1,2 %) SOT-Patienten wurde mindestens je ein unerwünschtes und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Aufflackern der Tumorerkrankung gemeldet, wobei die Ereignisse jeweils im Härtefallprogramm ATA129-SPU auftraten. Im Fall der HCT-Kohorte wurde insgesamt bei 2 von 58 (3,4 %) Patienten eine Tumorflare-Reaktion als TEAE gemeldet sowie bei 2 der insgesamt 89 HCT-Patienten (2,2 %) als TESAE; die Ereignisse traten jeweils bei HCT-Patienten im Härtefallprogramm ATA129-SPU auf.

Die Inzidenz neurologischer TEAE nach PT-Kategorie war bei den Patienten insgesamt gering, wobei Schwindel und Kopfschmerzen am häufigsten bei allen Patienten auftraten (berichtet von je 3 Patienten in Studie EBV-CTL-201, 12,0 % in jedem PT); bei den SOT-Patienten trat nur Kopfschmerz als Symptom auf (4 Patienten [13,8 %] in Studie ALLELE [ATA129-EBV-302]), bei den HCT-Patienten traten bei 5 (5,6 %) Patienten unterschiedliche Symptome (apoplektischer Insult, Enzephalopathie, Kopfschmerz, periphere motorische Neuropathie und Präsynkope) auf.

Bei keinem der Patienten in den Studien traten Laboranomalien auf, die als TESAE gemeldet wurden.

Die Inzidenz von SOT-Abstoßungsereignissen betrug 2,8 % (4/83 SOT-Patienten) und war damit sehr niedrig. Die Ereignisse wurden von den Prüfern/dem Prüfer als nicht mit Tabelecleucel in Verbindung stehend angegeben, mit Ausnahme von 1 Patienten aus Studie

ATA129-SPU, der ein TESAE Grad 1 mit Herzabstoßung aufwies. Drei von vier Ereignissen waren schwerwiegend und traten im Rahmen der beiden Härtefallprogramme auf. Bei allen vier Ereignissen (1 Ereignis pro Patient) traten Störfaktoren auf, wie z. B. Abstoßungsepisoden in der Vorgeschichte des Transplantats oder eine reduzierte Dosierung der immunsuppressiven Behandlung vor dem Ereignis. Auf Grundlage der verfügbaren Daten konnte die EMA keinen Zusammenhang zwischen Organabstoßung und Tabelecleucel feststellen.

Abstoßungen von Knochenmark wurden in den klinischen Studien mit Tabelecleucel und den Härtefallprogrammen nicht berichtet. Auf Grundlage der verfügbaren Daten konnte die EMA ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Knochenmarkabstoßung und Tabelecleucel feststellen.

UE in der Gruppe von Patienten <18 Jahre

Bei fast allen Patienten <18 Jahren der Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 traten gemäß der gepoolten Analyse TEAE auf (91,7 %). Die TEAE erreichten bei 6 (50,0 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei 1 (8,3 %) Patient zu einem Behandlungsabbruch. Die häufigsten gemeldeten PT in der Gruppe pädiatrischer Patienten <18 Jahren waren Krankheitsprogression sowie Pyrexie, Erbrechen, Hyponatriämie und erhöhte ALT-Werte (pro PT je 3 Patienten [25,0 %]) [17]. Krankheitsprogression war dabei das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden die Daten zu SUE jeweils für erwachsene und pädiatrische Patienten gepoolt und für die supportiven Studien nicht separat berichtet. In der Studie ATA129-EBV-302 sowie den drei supportiven Studien trat bei 57,7% der pädiatrischen Patienten (15 von 26 Patienten <18 Jahren) ein schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis auf. Die TESAE erreichten bei 13 (50,0 %) Patienten einen Schweregrad von ≥ 3 und führten bei keinem Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Die häufigsten gemeldeten PT zu TESAE in der Gruppe pädiatrischer Patienten <18 Jahren waren Pyrexie (5 Patienten [19,2 %]) und Krankheitsprogression (4 Patienten [15,4 %]) [17]. Krankheitsprogression war zudem das am häufigsten berichtete TESAE, welches sowohl bei den pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten zum Tod führte.

Gesamtfazit zur Sicherheit

Es zeigte sich eine adäquate Verträglichkeit der Tabelecleucel-Therapie.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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, sprechen mittlerweile die meisten 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 [18]. Die Gründe liegen in

den hohen Rückfallraten und auch der Toxizität der Erstlinientherapie. Bei HCT-Patienten sind die Ansprechraten deutlich niedriger und die medianen Überlebenszeiten in der Folge kurz.

Für die Folgetherapie nach Rituximab und Chemotherapie setzten Ärzte bisher die unterschiedlichsten Therapieprotokolle ein. Deren Wirkung ist jedoch begrenzt. Lediglich Donor-Lymphozyten-Infusionen und T-Zell-Präparate versprechen gewisse Erfolge. Die Therapien sind jedoch nicht zugelassen, aufwändig, und ein Einsatz ist in Deutschland nur im individuellen Therapieversuch möglich. Zudem liegen nur Fallberichte bzw. kleine Fallserien zu den Effekten dieser Therapien vor.

In der Folge steht für das Anwendungsgebiet von Tabelecleucel bisher keine 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 RCT vor. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich von Tabelecleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich.

Um dennoch eine Einordnung der Effektgrößen von Tabelecleucel zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse eines systematischen Reviews und Daten eines großangelegten Chart-Reviews zum Gesamtüberleben unter der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier nicht anwendbar, da Orphan Arzneimittel) herangezogen.

Die Zahlen legen nahe, dass die Überlebenszeiten unter Tabelecleucel im Vergleich zur Standardtherapie ungefähr verdoppelt werden. Die großen beobachteten Unterschiede unterstreichen den Eindruck, dass es sich um einen tatsächlichen Effekt der Behandlung handelt. Gestützt wird dies durch Zahlen zu CTL von individuellen Stammzellspendern oder akademischen Biobanken, die im Gegensatz zu Tabelecleucel jedoch weder zugelassen sind noch serienmäßig hergestellt werden.

Flankiert werden die positiven Effekte durch ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil.

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

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	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		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit 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	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Tabelecleucel (Ebvallo[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan-Drug-Status in der EU am 21.03.2016) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [1].

Für Orphan Drugs müssen die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [2].

Zur Einordnung der Effektgrößen zum Gesamtüberleben aus den einarmigen Zulassungsstudien werden jedoch Daten aus zwei Quellen dargestellt:

- Eine vergleichende Studie, die auch Gegenstand des Zulassungsverfahrens war (Atara Biotherapeutics 18.10.2021).
- Ein systematischer Review, der im Auftrag des Herstellers 2022 durchgeführt wurde. Aus diesem wurden alle Studien herangezogen, die den in Tabelle 4-9 genannten Einschlusskriterien entsprechen [7].

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Ebvallo (allogeneic Epstein-Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes) Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder EU/3/16/1627; 16.12.2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1 - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. Accessed 7 Feb 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023; 2023.
4. Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U, Zhao W, Dierickx D, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Solid Organ Transplant Patients with Epstein-Barr Virus-Driven (EBV +) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) Who Fail Rituximab Plus Chemotherapy: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood*. 2021;138:2528. doi:10.1182/blood-2021-147307.
5. Sanz J, Storek J, Socié G, Thirumalai D, Guzman-Becerra N, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Who Fail Rituximab: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood*. 2021;138:1454. doi:10.1182/blood-2021-147296.
6. Atara Biotherapeutics. Comparison of overall survival in subjects treated with Tabelecleucel in study ATA129-EBV-302 and subjects treated with standard of care in an external control arm identified through chart review in study RS002: Comparative study report; 18.10.2021.
7. Pierre Fabre. A Systematic Literature Review to identify clinical efficacy & safety, quality of life, cost/resource use and economic evaluations of treatments for Post-Transplant Lymphoproliferative Disease; 03.10.2022.
8. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119:2644–56. doi:10.1182/blood-2011-08-371971.
9. Luo X-Y, Mo X-D, Xu L-P, Zhang X-H, Wang Y, Liu K-Y, et al. A retrospective analysis on anti-CD20 antibody-treated Epstein-Barr virus-related posttransplantation lymphoproliferative disorder following ATG-based haploidentical T-replete

- hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2020;99:2649–57.
doi:10.1007/s00277-020-04003-8.
10. Kazi S, Mathur A, Wilkie G, Cheal K, Battle R, McGowan N, et al. Long-term follow up after third-party viral-specific cytotoxic lymphocytes for immunosuppression- and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2019;104:e356-e359. doi:10.3324/haematol.2018.207548.
 11. National Services Scotland. Cytotoxic T-lymphocytes. 2021.
<https://www.nss.nhs.scot/blood-tissues-and-cells/advanced-therapeutics/cytotoxic-t-lymphocytes/>. Accessed 7 Feb 2023.
 12. Atara Biotherapeutics. Responses to the D120 clinical aspects; 01.07.2022.
 13. Mahadeo K, Baiocchi RA, Beitinjaneh A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. New and Updated Results from a Multicenter, Open-Label, Global Phase 3 Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) Following Allogeneic Hematopoietic Cell (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT) after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE): Session: 705. Cellular Immunotherapies: Late Phase and Commercially Available Therapies: Poster III. New Orleans; 2022.
 14. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Ebvallo; 13.10.2022.
 15. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21:205–22.
doi:10.1016/j.beha.2008.02.007.
 16. Murray J, Stringer J, Hutt D. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT: Graft-Versus-Host Disease (GvHD). Cham (CH); 2018.
 17. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 27.06.2022.
 18. Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, Pott C, Dührsen U, Hahn D, et al. Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after Solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTL2 trial. *Leukemia* 2022. doi:10.1038/s41375-022-01667-1.
 19. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19–21. doi:10.1634/theoncologist.13-S2-19.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022. 6th ed. Köln; 2022.
 21. Berger A, Groll A, Lilienfeld-Toal M von, Schnitzler P, Stamm C, Tabatabai J. S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie: AWMF Registernummer 093-002; 2019.
 22. Lenz G, Chapuy, Björn, Glaß, Bertram, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, Schmidberger, Heinz, Schmitt, Clemens A., Urban N. Onkopedia Leitlinie Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom; 2022.
 23. Atara Biotherapeutics. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Subjects with Epstein Barr Virus-

- Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE Study): Clinical Study Report ATA129-EBV-302: FULL VERSION FOR REGULATORY SUBMISSION; 13.10.2021.
24. Atara Biotherapeutics. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Subjects With Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy: NCT03394365, ATA129-EBV-302. 24.06.2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394365>. Accessed 7 Feb 2023.
 25. Atara Biotherapeutics. Multicenter, Open Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Subjects with Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE Study): 2017-002949-30; 17.11.2022.
 26. Prockop S, Hiremath M, Ye W, Gamelin L, Navarro W, Mahadeo KM. A Multicenter, Open Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ Transplant Subjects with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+PTLD) after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy. *Blood*. 2019;134:5326. doi:10.1182/blood-2019-129277.
 27. Prockop S, Mahadeo KM, Beitinjaneh A, Choquet S, Stiff P, Reshef R, et al. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). *Blood*. 2021;138:301. doi:10.1182/blood-2021-147274.
 28. Atara Biotherapeutics. Multicenter Expanded Access Protocol of ATA129 for Subjects with Epstein Barr Virus-Associated Viremia or Malignancies for Whom There are No Appropriate Alternative Therapies; 23.02.2021.
 29. Atara Biotherapeutics. Expanded Access Protocol for Providing Tabelecleucel to Patients With Epstein-Barr Virus-Associated Viremia or Malignancies for Whom There Are No Appropriate Alternative Therapies: NCT02822495, ATA129-EAP-901. 17.02.2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02822495>. Accessed 7 Feb 2023.
 30. Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, Sun Y, Zhao W, Galderisi F, Mehta A. Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Blood*. 2021;138:887. doi:10.1182/blood-2021-147226.
 31. Torno L, Dahlberg A, Ghobadi A, Stiff P, Reshef R, Weng W-K, et al. Clinical Experience of Tabelecleucel in Patients with Life-Threatening Complications of Epstein-Barr Virus Viremia. *Blood*. 2020;136:7–8. doi:10.1182/blood-2020-136052.
 32. Atara Biotherapeutics. A Phase II Study of the Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus Immune T Lymphocytes Derived from a Normal HLA-Compatible or Partially-Matched Third-Party Donor in the Treatment of EBV Lymphoproliferative Disorders and EBV-Associated Malignancies; 20.08.2020.
 33. Atara Biotherapeutics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of the Therapeutic Effects Of Epstein-Barr Virus Immune T-Lymphocytes Derived From a

- Normal HLA-Compatible Or Partially-Matched Third-Party Donor in the Treatment of EBV Lymphoproliferative Disorders and EBV-Associated Malignancies: NCT01498484, 11-130. 21.10.2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498484>. Accessed 7 Feb 2023.
34. Atara Biotherapeutics. An Evaluation of the Toxicity and Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus-Immune T-Lymphocytes Derived from a Normal HLA-Compatible or Haplotype Matched Donor in the Treatment of EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases or Malignancies and Patients with Detectable Circulating Levels of EBV DNA who are at High Risk for EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases; 01.09.2020.
 35. Atara Biotherapeutics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). An Evaluation of the Toxicity and Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus-Immune T-Lymphocytes Derived From a Normal HLA-Compatible or Haplotype-Matched Donor in the Treatment of EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases or Malignancies and Patients With Detectable Circulating Levels of EBV DNA Who Are at High Risk for EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases: NCT00002663, 95-024. 23.07.2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002663>. Accessed 7 Feb 2023.
 36. Atara Biotherapeutics. Expanded Access Protocol for Providing Tabelecleucel to Patients with Epstein-Barr Virus Associated Viremia or Malignancies for whom There are No Appropriate Alternative Therapies; 21.09.2021.
 37. Choquet S, Chaganti S, Uttenthal B, Comoli P, Trappe RU, Friedetzky A, et al. Demographics and treatment outcomes in patients with EBV + PTLD treated with off-the-shelf EBV-specific CTL under an ongoing expanded access program in Europe: First analyses. *JCO*. 2022;40:7530. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7530.
 38. Atara Biotherapeutics. Infusion of Tabelecleucel T-Lymphocytes Derived from a Normal HLA Partially Matched Donor in the Treatment of EBV-Associated Disease; 21.09.2021.
 39. Paul-Ehrlich Institut. Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts; 11.10.2022.
 40. Zimmermann H, Xu H, Barlev A, Zhang Y, Thirumalai D, Watson C, Trappe RU. Burden of Hospitalizations Due to Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (EBV+PTLD) in Patients Who Failed First Line Rituximab or Rituximab Plus Chemotherapy Following Solid Organ Transplant (Post-SOT): A Retrospective Chart Review Study of German PTLD Registry. *Blood*. 2019;134:65. doi:10.1182/blood-2019-124583.
 41. Children's Oncology Group, National Cancer Institute (NCI). Rituximab and LMP-Specific T-Cells in Treating Pediatric Solid Organ Recipients With EBV-Positive, CD20-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder: NCT02900976, ANHL1522, NCI-2016-01110, U10CA180886. 2022. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900976>. Accessed 7 Feb 2023.
 42. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol*. 2019;102:465–71. doi:10.1111/ejh.13226.
 43. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-

- related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57:794–802. doi:10.1093/cid/cit391.
44. 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.
 45. Prockop SE, Reshef R, Tsai DE, Bunin N, Abu-Arja R, Mahadeo KM, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ Transplant or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Treated with Tabelecleucel in a Multicenter Expanded Access Program Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26:S61-S62. doi:10.1016/j.bbmt.2019.12.228.
 46. Atara Biotherapeutics. Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy; 15.09.2021.
 47. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489–96. doi:10.1182/blood-2016-05-718528.
 48. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *JCO*. 2014;32:3059–68. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
 49. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 50. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41–55. doi:10.1093/biomet/70.1.41.
 51. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association*. 1984;79:516. doi:10.2307/2288398.
 52. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ*. 2019;367:l5657. doi:10.1136/bmj.l5657.
 53. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 21.06.2022.
 54. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 01.10.2021.
 55. Lin DY, Wei LJ. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *Journal of the American Statistical Association*. 1989;84:1074. doi:10.2307/2290085.
 56. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987–94. doi:10.1056/NEJM199309303291402.
 57. Collaborative Transplant Study. Post-transplant graft survival. 01.08.2022. <https://ctstransplant.org/>. Accessed 7 Feb 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 genannten Studien. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-118 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Es wurden keine RCT in das vorliegende Dossier eingeschlossen. Im Folgenden wird die Methodik der in Modul 4A präsentierten einarmigen Studien sowie der vergleichenden Studie dargestellt. Die Extraktion der Studiencharakteristika in den nachfolgenden Tabellen zu Anhang 4-E erfolgte in Analogie zu anderen Dossiers mit einarmigen Studien nach TREND.

ALLELE (ATA129-EBV-302)

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Hintergrund und Rationale der Studie</p> <p>Die Technologie der adoptiven T-Zell-Therapie wurde vom <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> zu einer Zeit entwickelt, als es keine Optionen zur Behandlung von mit Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten bösartigen Tumoren und Erkrankungen gab, wie z. B. der EBV⁺ Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD), und nur begrenzte Möglichkeiten zur Behandlung der primär Immundefizienz-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung, des Nasopharynx-Karzinoms und der EBV+ Virämie. Die Firma <i>Atara Biotherapeutics Inc.</i> (kurz: <i>Atara</i>) lizenzierte 2015 die Technologie der allogenen EBV-spezifischen, zytotoxischen T-Lymphozyten (EBV-CTL) vom <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> und bezeichnete das Zellprodukt als Tabelecleucel.</p> <p>Tabelecleucel (ATA129) ist eine allogene EBV-spezifische T-Zell-Immuntherapie, die im Rahmen mehrerer von <i>ATARA</i> gesponserter klinischer Studien für die Behandlung der oben genannten Erkrankungen entwickelt wird.</p> <p>Die Studie ATA129-EBV-302 ist eine laufende, globale, multizentrische, offen geführte, einarmige Phase-III-Studie zur Bestimmung des klinischen Nutzens und zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Tabelecleucel bei Patienten mit solider Organtransplantation (SOT) oder allogener Stammzelltransplantation (HCT) mit EBV⁺ PTLD nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Es handelt sich um eine laufende, globale, multizentrische, offen geführte, einarmige Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel zur Behandlung von EBV⁺ PTLD im Rahmen einer (a) SOT nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie oder (b) HCT nach Versagen von Rituximab.</p> <p>Die Patienten werden vor Einschluss in die Studie je nach Transplantation und PTLD-Therapie in eine der folgenden zwei Kohorten eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOT-Kohorte (n=33); zusammengesetzt aus SOT-Patienten mit EBV⁺ PTLD, bei denen Rituximab allein versagt hat (SOT-Subgruppe A), und SOT-Patienten, bei denen zur Behandlung von PTLD sowohl Rituximab als auch Chemotherapie versagt haben (SOT-Subgruppe B); • HCT-Kohorte (n=33); HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD, bei denen Rituximab zur Behandlung von PTLD versagt hat.
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode)	<p>Eignungskriterien</p> <p>Vor Beginn jeglicher Screeningverfahren muss die grundsätzliche Verfügbarkeit von teilweise HLA-kompatiblen und restringiertem Tabelecleucel für den jeweiligen Patienten geprüft werden. Diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>[Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting]</p>	<p>Statuskontrolle besteht aus einer hochauflösenden HLA-Typisierung des Zytomegalievirus (CMV)-Serostatus (Desoxyribonukleinsäure [DNA]-basiert oder serologisch) und der Erfassung des Gewichts sowie der demografischen Daten des Patienten. Die Ergebnisse der HLA-Typisierung, die für die Bestandskontrolle vorzulegen sind, umfassen Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOT-Kohorte: hochauflösende HLA-Typisierung des Empfängers (erforderlich); mindestens niedrigauflösende HLA-Typisierung des SOT-Organpenders und ethnische Zugehörigkeit des Spenders, falls verfügbar; • HCT-Kohorte: hochauflösende HLA-Typisierung des Empfängers (erforderlich); mindestens niedrigauflösende HLA-Typisierung des/der Transplantatspender(s) des Patienten; und Chimärismus-Analyse; • alle Patienten: HLA-Typisierung des Tumors des Patienten in beliebiger Auflösung, falls verfügbar. <p>Das Datum des Einschlusses eines Patienten in die Studie ist definiert als das Datum, an dem die Eignung zur Teilnahme an der Studie seitens des Prüfarztes bestätigt wird.</p> <p>Die Prüfarzte können anonymisierte Informationen (d. h. anamnestisch verfügbare hochauflösende HLA-Typisierungsergebnisse und aktuelles Gewicht) für potenzielle Patienten einreichen, die von externen Einrichtungen überwiesen werden (sofern der überweisende Arzt in der Krankenakte des potenziellen Patienten dokumentiert hat, dass er den Patienten darüber informierte, dass seine Daten über einen Prüfarzt an ATARA gesendet werden, und dass der potenzielle Patient dem zugestimmt hat). Diese anonymisierten Informationen werden verwendet, um festzustellen, ob teilweise HLA-kompatibles und restringiertes Tabelecleucel verfügbar ist, um eine Überweisung an das Studienzentrum für eine potenzielle Studienteilnahme zu rechtfertigen.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein Patient kommt für die Teilnahme an der Studie in Frage, wenn alle folgenden Einschlusskriterien erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige SOT der Niere, Leber, des Herzens, der Lunge, Bauchspeicheldrüse, des Dünndarms oder einer jeglichen Kombination dieser Organe (SOT-Kohorte); oder vorherige allogene Stammzelltransplantation (HCT-Kohorte). 2. Diagnose einer lokal beurteilten, mittels Biopsie nachgewiesenen EBV⁺ PTLD. 3. Die Verfügbarkeit von geeignetem, teilweise HLA-kompatiblen und restringiertem Tabelecleucel wurde durch den Sponsor bestätigt. 4. Anhand der Ansprechkriterien gemäß Lugano-Klassifikation [1] mittels PET/CT (Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie) messbare 18F-Deoxyglukose-affine systemische Erkrankung (Deauville-Score ≥ 3). Sofern kontraindiziert oder seitens der lokalen Praxis vorgeschrieben, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Bei Patienten mit behandelter ZNS-Erkrankung sind je nach klinischer Indikation ein diagnostisches CT des Kopfes und/oder eine MRT des Gehirns bzw. der Wirbelsäule erforderlich, um das Ansprechen der ZNS-Erkrankung nach den Ansprechkriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß der Lugano-Klassifikation zu verfolgen.</p> <p>5. Therapieversagen von Rituximab oder austauschbaren, kommerziell verfügbaren Biosimilars als Monotherapie (SOT-Subgruppe A oder HCT-Kohorte) oder von Rituximab in Kombination mit einer gleichzeitig oder sequenziell verabreichten Chemotherapie (SOT-Subgruppe B) zur Behandlung von PTLD. Ein Therapieversagen wird anhand des Ansprechens auf Rituximab wie folgt definiert:</p> <p>a. radiologisch gemäß Lugano-Klassifikation bestätigte Progression der Erkrankung im Anschluss an eine kumulative Dosis von mindestens 1.125 mg/m² Rituximab (üblicherweise drei wöchentliche Dosen von 375 mg/m²) oder</p> <p>b. Nicht-Erreichen einer Komplet- (CR) oder Teilremission (PR), definiert gemäß radiographischer Kriterien nach Lugano nach einer kumulativen Dosis von mindestens 1.500 mg/m² Rituximab (üblicherweise vier wöchentliche Dosen von 375 mg/m²) oder</p> <p>c. Rezidiv/Progression der PTLD nach Ansprechen auf Rituximab (SOT-Subgruppe A oder HCT-Kohorte) oder Rituximab plus Chemotherapie (SOT-Subgruppe B) definiert als radiologisch und/oder mittels Biopsie nachgewiesene/-s Rezidiv/Progression; handelte es sich bei der zugrundeliegenden Erkrankung, aufgrund derer sich der Patient einer allogenen HCT unterzog, um ein Lymphom, ist eine Bestätigung des EBV⁺ PTLD-Rezidivs mittels Biopsie erforderlich.</p> <p>6. Männer und Frauen jeglichen Alters</p> <p>7. ECOG-Status ≤3 bei Patienten ≥16 Jahre; Lansky-Score ≥20 bei Patienten <16 Jahre;</p> <p>8. nur HCT-Kohorte: Wurde die allogene HCT zur Therapie eines akuten Lymphoids oder myeloiden Malignoms durchgeführt, so muss die zugrundeliegende Primärerkrankung, aufgrund derer sich der Patient einer Transplantation unterzog, in morphologischer Remission befinden.</p> <p>9. Adäquate Organfunktion</p> <p>a. absolute Neutrophilenzahl ≥1.000/μl (SOT-Kohorte) oder ≥500/μl (HCT-Kohorte), mit oder ohne Zytokin-Gabe</p> <p>b. Thrombozytenzahl ≥50.000/μl, mit oder ohne Transfusion oder Zytokin-Gabe. Für Patienten der HCT-Kohorte ist eine Thrombozytenzahl <50.000/μl, aber ≥20.000/μl mit oder ohne Transfusion zulässig, solange der Patient in den vorangegangenen vier Wochen keine Blutungen Grad ≥2 hatte (die Klassifikation der Blutungen erfolgt gemäß den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [CTCAE] des <i>National Cancer Institutes</i> [NCI] Version 5.0).</p> <p>c. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin (TBILI) jeweils <5× obere Normwertgrenze (ULN); ALT, AST und TBILI jeweils ≤10× ULN sind allerdings zulässig, falls der Prüfarzt davon ausgeht, dass die Erhöhung auf eine EBV- und/oder PTLD-Beteiligung der Leber zurückzuführen ist, solange keine Anzeichen für eine signifikante Leberdysfunktion bekannt sind (z. B. erhöhte Prothrombinzeit aufgrund einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leberdysfunktion, Anzeichen/Symptome einer Leberdysfunktion wie Asterixis oder ähnlichem).</p> <p>10. Patient oder dessen Vertreter ist bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung abzugeben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient kommt nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage, falls eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen eines Burkitt-Lymphoms, klassischen Hodgkin-Lymphoms oder eines jeglichen T-Zell-Lymphoms. 2. Tägliche Einnahme von Steroiden >0,5 mg/kg Prednison oder Glukokortikoid-Äquivalent, Methotrexat oder extrakorporale Photopherese. 3. Unbehandelte ZNS-PTLD oder ZNS-PTLD, für die der Patient zum Zeitpunkt des Einschlusses eine aktiv auf das ZNS-gerichtete Chemotherapie (systemisch oder intrathekal) oder Strahlentherapie erhält. Anmerkung: Patienten mit zuvor behandelter ZNS-PTLD können eingeschlossen werden, sofern die ZNS-gerichtete Therapie abgeschlossen ist. 4. Vermutete oder bestätigte Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD) Grad ≥ 2 zum Zeitpunkt des Einschlusses gemäß Konsens-Bewertungssystem des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>. 5. Anhaltende oder kürzlich erfolgte Anwendung eines Checkpoint-Inhibitors (z. B. Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab) innerhalb von drei Arzneimittel-Halbwertszeiten seit der letzten Dosis bis zum Einschluss in die Studie. 6. nur HCT-Kohorte: aktive Adenovirus-Virämie 7. Bedarf einer blutdrucksteigernden Maßnahme oder Atemhilfe 8. Anti-Thymozytenglobulin oder vergleichbare Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie ≤ 4 Wochen vor Einschluss in die Studie. 9. Behandlung mit EBV-CTL oder chimären, gegen B-Zellen gerichtete Antigenrezeptor-T-Zellen (SOT- oder HCT-Kohorten) oder Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) innerhalb von acht Wochen vor Studieneinschluss (nur HCT-Kohorte). 10. Stillende oder schwangere Frau, Frau im gebärfähigen Alter oder Mann mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. 11. Unfähigkeit, die Vorgaben der Studie einzuhalten. <p>Rücktrittskriterien für Patienten</p> <p>Ein Patient kann jederzeit zurücktreten von entweder</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) nur der Behandlung mit dem Prüfpräparat, wobei der Patient in diesem Fall die nach Protokoll vorgesehenen Studienvisiten und – beurteilungen bis zum Studienende fortsetzen sollte, oder (2) der Teilnahme an der Studie, wobei in diesem Fall sowohl die Behandlung mit dem Prüfpräparat als auch die Beurteilungen im Rahmen der Studie eingestellt werden. <p>Darüber hinaus kann der Prüfarzt in Absprache mit der medizinischen Fachaufsicht (Medical Monitor) des Sponsors jeden Patienten von der Behandlung mit dem Prüfpräparat und/oder der Studie ausschließen, wenn nach Ansicht des Prüfarztes eine Fortsetzung der Behandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht im besten Interesse des Patienten erfolgen würde. Dieses Vorgehen wird eindeutig in den Studienunterlagen des Patienten dokumentiert.</p> <p>Behandlungsende</p> <p>Die Behandlung mit dem Prüfpräparat kann unter anderem aus folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (UE) • Protokollspezifische Kriterien für den Abbruch der Behandlung mit Tabelecleucel sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> - jeglicher GvHD-Grad (SOT-Kohorte) oder GvHD-Grad ≥ 3 (HCT-Kohorte), - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) Grad ≥ 3, - jegliches nicht-hämatologische UE Grad 4. • Schwangerschaft • Tod • Lost-to-follow-up • Zusätzliches kompatibles Präparat ist nicht verfügbar. • Studie durch Sponsor beendet • Widerruf der Einverständniserklärung • Andere <p>Die Patienten müssen die im Protokoll festgelegten Studienvisiten und –beurteilungen fortführen, falls nur die Behandlung mit dem Prüfpräparat abgebrochen wurde.</p> <p>Studienende</p> <p>Die Studienteilnahme des Patienten kann unter anderem aus folgenden Gründen abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up • Tod • Studie beendet durch Sponsor • Widerruf der Einverständniserklärung • Andere <p>Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studienteilnahme werden die für die 2-Jahres-Studienvisite oder die für die vorzeitige Beendigung der Studie spezifizierten Beurteilungen durchgeführt.</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient wird zum Ende des 5-Jahres-Überlebenszeitraums als Patient kategorisiert, der die Studie abgeschlossen hat. • Ein Patient wird kategorisiert als Patient, der die Studie abgebrochen hat, falls ein jeglicher der oben genannten Gründe für die Beendigung der Studienteilnahme zutrifft. Der Grund für die Beendigung der Studienteilnahme wird im elektronischen Prüfbogen (eCRF) festgehalten.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Verabreichung des Prüfpräparats</p> <p>Tabelecleucel wird über 5 bis 10 Minuten in einer Dosis von 2×10^6 Zellen/kg des tatsächlichen, beim Screening durch den Prüfarzt oder geschultes Personal im Studienzentrum ermittelten Körpergewichts infundiert (i. v.). Es erfolgt keine Dosisanpassung bei Fettleibigkeit oder bei Gewichtsveränderungen nach Baseline.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Jeder Zyklus dauert fünf Wochen (35 Tage) und besteht aus drei Dosen Tabelecleucel, die an Tag 1 (bis zu +4 Tage bezogen auf Tag 1 des vorherigen Zyklus), Tag 8 (± 2 Tage bezogen auf Tag 1 des aktuellen Zyklus) und Tag 15 (± 2 Tage bezogen auf Tag 1 des aktuellen Zyklus) verabreicht werden, gefolgt von einer Nachbeobachtung.</p> <p>Ist ein Patient nicht in der Lage, die Tabelecleucel-Infusion innerhalb des zulässigen Visitenzeitfensters für einen geplanten Dosierungstermin zu erhalten, so sollte der Prüfarzt den Medical Monitor kontaktieren. Die versäumte Dosis sollte so bald wie möglich nachgeholt werden; dennoch sollten keine zwei Dosen innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden.</p> <p>Restriktionswechsel</p> <p>Ein Restriktionswechsel ist definiert als die Anwendung von Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion. In Phase-I/II- und Phase-II-Studien führten EBV-CTL mit der anfänglichen HLA-Restriktion bei etwa 10 % der Patienten zu keiner maximalen Verbesserung. Der Wechsel auf EBV-CTL mit einer anderen HLA-Restriktion ermöglichte über einen anderen EBV-Zielpeptid-HLA-Komplex die Abtötung der malignen Zellen. Durch diesen Restriktionswechsel wurde ein dauerhaftes Ansprechen in diesen Studien beobachtet. In der vorliegenden Studie (ATA129-EBV-302) kann der Prüfarzt daher in Absprache mit dem Medical Monitor bei Bedarf einen Restriktionswechsel gemäß dem Algorithmus in Tabelle 4-45 vornehmen.</p>
5	Studienziel	<p>Studienziele</p> <p>Das primäre Studienziel war die Bestimmung des klinischen Nutzens von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV+ PTLD im Anschluss an eine</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) SOT und nach Versagen einer Therapie mit Rituximab (Subgruppe A) oder Rituximab plus Chemotherapie (Subgruppe B) oder (2) HCT nach Versagen einer Therapie mit Rituximab <p>gemessen als objektive Ansprechrates (ORR).</p> <p>Die sekundären Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (DOR) getrennt für die SOT- und HCT-Kohorten; • Beurteilung von ORR und DOR für SOT- und HCT-Kohorten gemeinsam; • Beurteilung der Raten an CR und PR; • Beurteilung der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR); • Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS); • Beurteilung des Transplantatstatus (nur SOT-Patienten); • Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Tabelecleucel in dieser Patientenpopulation. <p>Die explorativen Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des PTLD-progressionsfreien Überlebens; • Beurteilung der Rate des dauerhaften Ansprechens und Zeit bis zur Progression; • Beurteilung der Wirksamkeit (einschließlich der mit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankungsbeurteilung in Zusammenhang stehenden Endpunkte und OS) in jeder der zwei SOT-Subgruppen;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) anhand der Fragebögen <i>European Quality of Life Group Questionnaire 5D</i> (EQ-5D) und <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> (FACT-Lym); • Charakterisierung von Verteilung und Persistenz der allogenen EBV-CTL und Korrelation von zellulärer Kinetik mit klinischem Nutzen und Sicherheit; • Beurteilung von Patienten-, Tabelecleucel- und Erkrankungsfaktoren zur Vorhersage eines klinischen Nutzens; • Charakterisierung des Zytokinprofils zur Bewertung von Markern der T-Zell-vermittelten Funktion. <p>Hypothese und/oder Schätzung</p> <p>Liegt die untere Grenze des exakten 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der ORR auf Grundlage des <i>Full Analysis Set</i> (FAS) bei einer der Kohorten >20 %, wird die Nullhypothese für die entsprechende Kohorte verworfen.</p> <p>Die Analysen werden ebenso für die SOT- und HCT-Kohorten zusammen als sekundäre Analysen sowie für die SOT-Subgruppen A und B getrennt als explorative Analysen durchgeführt.</p>
6	<p>Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</p>	<p>Endpunkte der Studie</p> <p>Die primären Wirksamkeitsanalysen zu den mit der Erkrankungsbeurteilung-assoziierten Endpunkte basieren auf der Bewertung der Erkrankung durch eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA). Details zu den IORA-Prüfspezifikationen sind in einer IORA-Prüfcharta bereitgestellt. Die von den Prüfarzten bewerteten, mit der Erkrankungsbeurteilung-assoziierten Endpunkte werden für supportive Analysen verwendet.</p> <p>Patienten können Tabelecleucel in bis zu 2 (SOT-Kohorte) oder 4 (HCT-Kohorte) verschiedenen HLA-Restriktionen erhalten. Sofern nicht anders angegeben, wird das Ansprechen auf Tabelecleucel mit den ersten beiden unterschiedlichen HLA-Restriktionen für die Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt.</p> <p>Die Prüfung der primären Analyse und der Hypothesen erfolgt für die SOT-Kohorte bzw. die HCT-Kohorte. Darüber hinaus werden Analysen auf Grundlage der kombinierten SOT- und HCT-Kohorten durchgeführt und als sekundäre Analysen betrachtet. Explorative Wirksamkeitsanalysen werden ebenfalls für jede der zwei SOT-Subgruppen separat durchgeführt.</p> <p>Primäre Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt ist das Gesamtansprechen (ORR) in der SOT-Kohorte oder HCT-Kohorte und definiert als Anteil an Patienten mit Erreichen einer CR oder PR nach Verabreichung von Tabelecleucel mit bis zu 2 verschiedenen HLA-Restriktionen ist.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die sekundären Endpunkte sind die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR getrennt für SOT- und HCT-Kohorte; • ORR und DOR für SOT- und HCT-Kohorte gemeinsam; • CR- und PR-Raten;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • TTR und TTBR; • OS; • Raten an Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden (nur SOT-Kohorte): Verlust ist definiert als die Entfernung des Allotransplantats, Wiederaufnahme der Nierenersatztherapie (Niere), Einsatz eines Herzunterstützungssystems (Herz), Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenierung (Lunge), Re-Transplantation (jegliche) oder Aufnahme in eine SOT-Liste (jegliche); Abstoßungsepisoden sind nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat definiert. <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Die explorativen Endpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS); • dauerhafte Ansprechrates (DRR; CR+PR, >6 Monate anhaltend); • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP); • Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich Erkrankungsbeurteilung-assoziiertes Endpunkte und OS) in jeder der zwei SOT-Subgruppen; • PRO: EQ-5D und FACT-Lym über die Zeit; • Zusammenhang von EBV-CTL-Vorstufen (EBV-CTLp) und Wirksamkeit; • Zusammenhang von EBV-CTLp und Sicherheit; • Patienten-, Tabelecleucel- und Erkrankungsfaktoren, die den klinischen Nutzen vorhersagen können; • Zusammenhang des Zytokinprofils mit klinischer Aktivität und Wirksamkeit.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahl</p> <p>Für SOT- und HCT-Kohorte beträgt die geschätzte ORR für die Behandlung mit Tabelecleucel jeweils $\geq 48\%$ und die Nullhypothese zur ORR wird mit 20 % angenommen. Basierend auf einem 1-seitigen exakten Binomialtest mit Signifikanzniveau von $\alpha=0,025$ bietet eine Fallzahl von 29 Patienten eine Power von 90 %, um eine tatsächliche ORR von mindestens 48 % festzustellen. Falls notwendig können vier weitere Patienten eingeschlossen werden, um 29 auswertbare Patienten zu erhalten, so dass die Gesamtfallzahl bis zu 33 Patienten pro Kohorte beträgt. Im Fall der SOT-Kohorte werden alle Patienten eingeschlossen, d. h. es gibt keine Begrenzung in der Anzahl einzuschließender Patienten in jeder der beiden Subgruppen.</p> <p>Interimsanalyse und Regeln zum vorzeitigen Abbruch</p> <p>Insgesamt waren drei Wirksamkeitsanalysen für die SOT-Kohorte mit zwei Interimsanalysen (bei N=15 und 21 Patienten) und einer finalen Analyse geplant. Bei der ersten Interimsanalyse (N=15) wurde gleichzeitig eine Machbarkeitsanalyse (Futility-Analyse) durchgeführt. Für die HCT-Kohorte war keine formelle Zwischenanalyse geplant.</p> <p>Die zwei Interimsanalysen für die SOT-Kohorte wurden zum 10.08.2020 sowie 05.01.2021 durchgeführt [2].</p> <p>Zusätzlich erfolgten zwei Auswertungen im Rahmen des Zulassungsverfahrens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 07.05.2021 wurde ein Datenschnitt für die Einreichung des

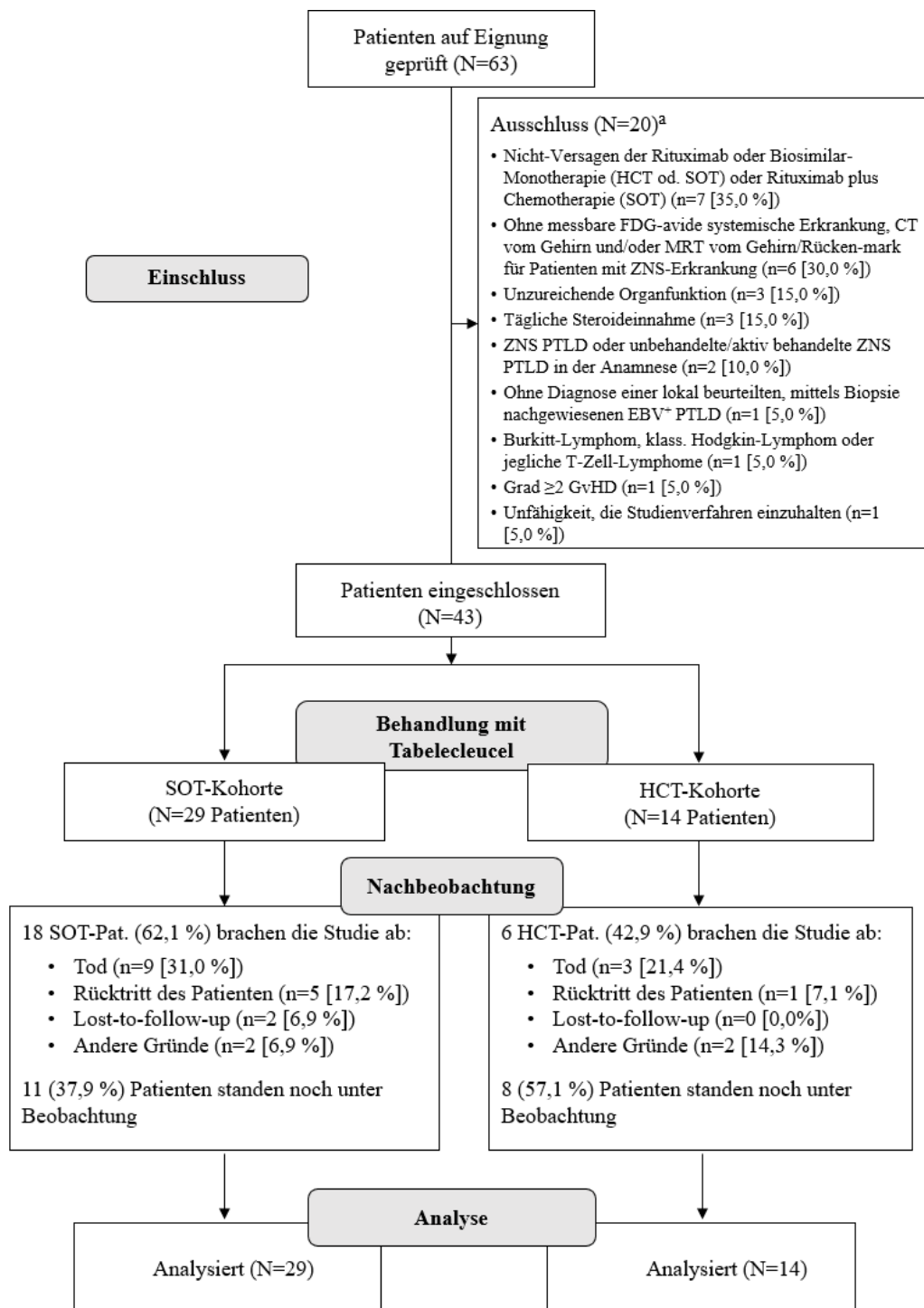
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zulassungsantrags analysiert;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 05.11.2021 wurde ein weiterer Datenschnitt der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt. <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen für die SOT-Kohorte wurden auch die Daten der HCT-Kohorte analysiert.</p> <p>Eine O'Brien-Fleming-Spending-Funktion für die Interimsanalyse zur Wirksamkeit mit einem 1-seitigen α von 0,0009, 0,0047 und 0,0234 wird jeweils in den zwei Interimsanalysen und der finalen Analyse angewendet. Weicht der Zeitpunkt einer Interimsanalyse vom Zeitplan ab, so wird das α-Level wie vorgegeben beibehalten. Für die Zweckmäßigkeitanalyse zum Zeitpunkt, an dem N=15 Patienten eingeschlossen sind, wird der Ansatz der bedingten Power verwendet. Konkret bedeutet dies, wenn die bedingte Power unter dem Durchschnitt der beobachteten Daten und der Alternativhypothese weniger als 10 % beträgt, so ist die Machbarkeitsgrenze erfüllt. Bei den Interimsanalysen konnte neben der statistischen Grenze für die formale Entscheidungsfindung auch die Gesamtheit der Daten berücksichtigt werden.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine laufende offen geführte, einarmige Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel zur Behandlung von EBV⁺ PTLD im Rahmen einer (a) SOT nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie oder (b) HCT nach Versagen von Rituximab.</p> <p>Die Patienten werden vor Einschluss in die Studie je nach Transplantation und PTLD-Therapie in eine der folgenden zwei Kohorten eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOT-Kohorte zusammengesetzt aus SOT-Patienten mit EBV⁺ PTLD, bei denen Rituximab allein versagt hat (SOT-Subgruppe A), und SOT-Patienten, bei denen zur Behandlung von PTLD sowohl Rituximab als auch Chemotherapie versagt haben (SOT-Subgruppe B); • HCT-Kohorte zusammengesetzt aus HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD, bei denen Rituximab zur Behandlung von PTLD versagt hat. <p>Vor Einschluss in die Studie wird die Verfügbarkeit von teilweise HLA-übereinstimmendem und restringiertem Tabelecleucel für den Patienten bestätigt (Bestandsprüfung; siehe Abschnitt 4.2 des Protokolländerung 4, Version 15.10.2020). Anhand der erhobenen Patienteninformationen und des Tabelecleucel-Zellauswahlverfahrens wählt das Zellauswahlkomitee entsprechend geeignete teilweise HLA-übereinstimmende und restringierte Tabelecleucel-Zellen für den Patienten aus.</p> <p>Die Studienverfahren und die Verabreichung des Produkts sind für jede Kohorte gleich.</p>
9	Verblindung	<p>Verblindung</p> <p>Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.</p>
10	<p>Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p>	<p>Die kleinste Analyseeinheit sind die Studienteilnehmer.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	<p>Datenanalysen zur Wirksamkeit</p> <p>Gemäß der primär geplanten Studiauswertung ist das FAS das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen. Das <i>All Enrolled Analysis Set</i> wird für die Sensitivitätsanalyse zur ORR verwendet.</p> <p>Die Analyse basiert sowohl auf der Beurteilung der Krankheit durch das IORA als auch auf der Beurteilung der Krankheit durch den Prüfarzt, wobei die Beurteilung durch das IORA die höhere Relevanz besitzt.</p> <p>Ein einseitiger exakter Binomialtest mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,025$ wird zur Prüfung der Hypothese für die ORR für die HCT-Kohorte und die SOT-Kohorte getestet. Das exakte binomiale 2-seitige 95 %-KI wird für binäre Endpunkte, z. B. ORR, CR-Rate, PR-Rate und DRR, angegeben. <i>Time-to-Event</i>-Endpunkte wie z. B. OS, TTP, PFS und DOR, werden nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.</p> <p>Wenn eine andere als die im Protokoll angegebene PTLD-Therapie eingeleitet wird, werden die Daten zur Krankheitsbewertung nach dem Therapiebeginn für die Wirksamkeitsanalyse zensiert.</p> <p>Bei den Probanden kann nach Zyklus 1 ein unbestimmtes Ansprechen (IR) auftreten. Wenn ein Proband zu einem späteren Zeitpunkt mit PD zu einem späteren Zeitpunkt bewertet, wird die IR-Bewertung als PD gezählt [3]. Falls ein Patient mit einer IR-Bewertung die Studie abgebrochen hat und an keiner späteren Bewertung teilgenommen hat (z. B. weil er nicht mehr monitoriert wird oder verstirbt), wird das unbestimmte Ansprechen als fortschreitende Erkrankung betrachtet. Wenn ein Proband noch an der Studie teilnimmt und eine IR-Bewertung ohne nachfolgende Bewertung erhält, wird die IR-Antwort als nicht beurteilbar betrachtet.</p> <p>Zum Zeitpunkt eines Interims wird auch eine Analyse der ersten 33 Probanden aus den HCT- und SOT-Kohorten zusammen durchgeführt, sofern verfügbar.</p> <p>Im Zulassungsantrag wurden die Wirksamkeitsdaten aller für die Zulassung eingereichten Studien in der <i>Integrated Summary of Efficacy</i> (ISE) zusammengefasst.</p> <p>Für die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte wurden die auswertbaren FAS- und IORA-Sets verwendet. Die Endpunkte DOR und TTR wurden für Patienten analysiert, die ein ORR erreicht haben. Diese Probanden wurden auch als Responder bezeichnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle kontinuierlichen Variablen mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst: Anzahl der Probanden mit einer gültigen Messung (n), Median, 25. und 75. Perzentil (Q1, Q3), Minimum und Maximum. Alle kategorialen Variablen wurden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die exakten binomialen zweiseitigen 95 %-KI wurden für alle binären Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich ORR, DRR und CBR, angegeben. Für die Time-to-Event-Endpunkte wurden Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Subgruppenanalysen werden für das ORR, OS und PFS durchgeführt. So können einige der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen für die folgenden Subgruppen innerhalb des FAS wiederholt werden, sofern dies angesichts der Anzahl an Patienten in den Subgruppen plausibel ist:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter (<18 vs. ≥18 Jahre, <16 vs. ≥16 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Rasse (weiß vs. andere) • Ethnie (hispanisch vs. nicht hispanisch) • Region (Nord-Amerika, Asien-Pazifik vs. Europa) <p>Andere Subgruppen können in Abhängigkeit der Datenverfügbarkeit in die Analyse eingeschlossen werden.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>Im Allgemeinen werden fehlende Daten nicht imputiert; allerdings werden fehlende oder teilweise fehlende Anfangs-/Enddaten für Ereignisse wie UE, Einnahme einer Komedikation und das Datum der Erstdiagnose gemäß den in Tabelle 4-119 dargestellten Regeln imputiert. Falls ein Ereignis noch andauert, wird das Enddatum nicht imputiert.</p> <p>Tabelle 4-119: Regeln für das Imputieren fehlender Daten</p> <table border="1" data-bbox="612 801 1366 1977"> <thead> <tr> <th data-bbox="612 801 842 846">Fehlende Variablen</th> <th data-bbox="842 801 1070 846">Fehlende Daten</th> <th data-bbox="1070 801 1366 846">Imputationsmethode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="612 846 842 1429" rowspan="3">Anfangsdatum des Ereignisses</td> <td data-bbox="842 846 1070 1093">Nur der Tag fehlt</td> <td data-bbox="1070 846 1366 1093">Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1093 1070 1339">Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben</td> <td data-bbox="1070 1093 1366 1339">Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1339 1070 1429">Jahr, Monat und Tag fehlen; oder nur das Jahr fehlt</td> <td data-bbox="1070 1339 1366 1429">keine Imputation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="612 1429 842 1832" rowspan="3">Enddatum des Ereignisses</td> <td data-bbox="842 1429 1070 1675">Nur der Tag fehlt</td> <td data-bbox="1070 1429 1366 1675">Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem Sterbemonat und Sterbejahr übereinstimmen, so wird als Enddatum des Ereignisses das Sterbedatum imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1675 1070 1787">Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben</td> <td data-bbox="1070 1675 1366 1787">Imputation mindestens (Datum des Studienendes, 31. Dezember des bekannten Jahres).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1787 1070 1832">Jahr fehlt</td> <td data-bbox="1070 1787 1366 1832">keine Imputation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="612 1832 842 1977" rowspan="3">Datum der Erstdiagnose</td> <td data-bbox="842 1832 1070 1899">Nur Tag fehlt</td> <td data-bbox="1070 1832 1366 1899">Imputation des ersten Tags dieses Monats</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1899 1070 1944">Monat und Tag fehlen</td> <td data-bbox="1070 1899 1366 1944">Imputation des 1. Januar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="842 1944 1070 1977">Jahr fehlt</td> <td data-bbox="1070 1944 1366 1977">keine Imputation</td> </tr> </tbody> </table>	Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode	Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.	Jahr, Monat und Tag fehlen; oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation	Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem Sterbemonat und Sterbejahr übereinstimmen, so wird als Enddatum des Ereignisses das Sterbedatum imputiert.	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Imputation mindestens (Datum des Studienendes, 31. Dezember des bekannten Jahres).	Jahr fehlt	keine Imputation	Datum der Erstdiagnose	Nur Tag fehlt	Imputation des ersten Tags dieses Monats	Monat und Tag fehlen	Imputation des 1. Januar	Jahr fehlt	keine Imputation
Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode																								
Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.																								
	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.																								
	Jahr, Monat und Tag fehlen; oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation																								
Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem Sterbemonat und Sterbejahr übereinstimmen, so wird als Enddatum des Ereignisses das Sterbedatum imputiert.																								
	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Imputation mindestens (Datum des Studienendes, 31. Dezember des bekannten Jahres).																								
	Jahr fehlt	keine Imputation																								
Datum der Erstdiagnose	Nur Tag fehlt	Imputation des ersten Tags dieses Monats																								
	Monat und Tag fehlen	Imputation des 1. Januar																								
	Jahr fehlt	keine Imputation																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 34. Alle 43 eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tabelecleucel und wurden in das FAS aufgenommen. Für alle Patienten liegt zudem mindestens eine auswertbare Beurteilung der Erkrankung gemäß IORA vor (EAS), sodass im Fall der ALLELE-Studie das FAS-Datenset dem EAS-Datenset entspricht.
13	Rekrutierung	Startdatum: 26. Juni 2018 (Datum der Haupt-Einverständiserklärung) Einschluss des ersten Patienten: 27. Juni 2018 Datenschnitte: 10.08.2020 (Interimsanalyse) 05.01.2021 (Interimsanalyse) 07.05.2021 (Auswertung für Zulassung EMA) 05.11.2021 (Auswertung für Zulassung EMA) Studienende: laufend
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 34: Patientenfluss der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302) – Datenschnitt vom 05.11.2021

EBV-CTL-201

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie EBV-CTL-201 – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Hintergrund und Rationale der Studie</p> <p>EBV-CTL-201 war eine multizentrische, offen geführte, nicht randomisierte, einarmige <i>Expanded Access</i>-Studie, die konzipiert wurde, um US-amerikanischen Patienten mit EBV-assoziiierter Virämie oder Malignomen, für die es keine anderen zugelassenen Therapieoptionen gibt und die nicht für die Teilnahme an anderen klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kamen, eine Behandlung mit Tabelecleucel zu ermöglichen. Sowohl das Design als auch Datenerhebung und Monitoring dieser <i>Expanded Access</i>-Studie entsprachen den Standardverfahren für klinische Studien.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische <i>Expanded Access</i>-Studie zur Bereitstellung von teils mit humanen Leukozytenantigenen (HLA) übereinstimmendem Tabelecleucel zur Behandlung von EBV-assoziiierter Virämie und Krankheiten, für die es keine geeigneten zugelassenen Therapiealternativen gibt.</p> <p>Tabelecleucel-Zellprodukte werden für den jeweiligen Patienten aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen dem Tabelecleucel-Spender und der EBV-assoziierten Virämie/Erkrankung des Patienten oder dem Patienten je nach Krankheitsbild ausgewählt.</p> <p>Tabelecleucel wurde in Zyklen von 5-wöchiger Dauer (35 d) verabreicht. In jedem Zyklus erhielten die Patienten Tabelecleucel intravenös (i. v.) in einer Dosis von 2×10^6 Zellen/kg an den Tagen 1, 8 und 15 gefolgt von einer Beobachtungsphase bis zum Abschluss des 35 d-Zyklus. Die Behandlung wurde fortgeführt bis zum Erreichen eines maximalen Ansprechens, unzumutbarer Toxizität oder dem Versagen von bis zu 4 verschiedenen Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen, jede in einer unterschiedlichen HLA-Restriktion, falls verfügbar.</p> <p>In vorherigen Studien sprach die Mehrheit der Patienten, die nicht auf die erste Tabelecleucel-Zellprodukt-Charge angesprochen hatten, auf die Verabreichung einer nachfolgenden Zellprodukt-Charge mit einer unterschiedlichen HLA-Restriktion an. Aus diesem Grund konnten Patienten ohne Ansprechen auf die erste Zellprodukt-Charge eine Folgebehandlung mit bis zu 3 weiteren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen erhalten, die jeweils eine andere HLA-Restriktion aufwiesen, soweit verfügbar. Der Prüfarzt konnte jedoch jederzeit beschließen, die Studienbehandlung abzubrechen und eine vom Protokoll abweichende Therapie einzuleiten, wenn dies zum besten Wohl des Patienten war.</p>
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Aus-	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein Patient wurde als geeignet für den Erhalt einer Tabelecleucel-Behandlung angesehen, wenn alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllt waren:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	schlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche der folgenden Diagnosen einer EBV-assoziierten Erkrankung: <ol style="list-style-type: none"> a. EBV⁺ PTLD nach allogener Stammzelltransplantation (HCT) oder solider Organtransplantation (SOT) b. EBV-assoziierte LPD, welche mit kongenitaler oder erworbener Immundefizienz assoziiert ist c. EBV-assoziierte Lymphome und LPD, welche nicht mit einer Immundefizienz assoziiert sind (Biopsie erforderlich) (z. B. EBV⁺ DLBCL bei älteren Menschen) d. andere EBV-assoziierte Malignome (Biopsie erforderlich) einschließlich NPC, EBV⁺ Magenkrebs und EBV⁺ Leiomyosarkomen (LMS) e. EBV⁺ hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) f. persistierende EBV-Virämie, nachgewiesen mittels 2 aufeinanderfolgender EBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Tests, die eine nachweisbare EBV-Virenlast im Abstand von mindestens 4 Wochen zeigen, und bekannte oder vermutete Immundefizienz; oder EBV-Virämie mit vorhergehender EBV⁺ Malignität in der Anamnese. 2. Nachweis der EBV-Assoziation wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. Biopsie, welche die EBV⁺ Erkrankung zeigt (dringend empfohlen, es sei denn, sie ist erforderlich, wie im 1. Einschlusskriterium angegeben), ODER b. Kombination aus zirkulierender EBV-DNA UND radiographischem Erscheinungsbild übereinstimmend mit einem EBV⁺ Malignom, falls eine Biopsie klinisch nicht durchführbar ist, insofern nicht oben gefordert, ODER c. nur für EBV-Virämie: Erfüllung des Einschlusskriteriums #1 folgende. 3. Verfügbarkeit von geeignetem, teilweise an HLA angepasstem und restringiertem Tabelecleucel; 4. Vorliegen keiner anderen zugelassenen Alternativtherapien zur Behandlung einer EBV⁺ Virämie/-Erkrankung; 5. nicht zur Teilnahme an anderen Studien im Rahmen der Entwicklung von Tabelecleucel (Atara ATA129) geeignet; 6. ECOG-Status ≤4 für Patienten im Alter >16 Jahre; Lansky-Score ≥20 für Patienten im Alter ≤16 Jahre; 7. bei PTLD-Patienten im allogenen HCT-Setting befindet sich die zugrundeliegende Erkrankung, aufgrund derer die alloHCT durchgeführt wurde, in morphologischer Remission; 8. adäquate Organfunktion gemäß folgender Angaben: <ol style="list-style-type: none"> a. absolute Neutrophilenzahl ≥500/μl, mit oder ohne Zytokin-Gabe b. Thrombozytenzahl ≥50.000/μl mit oder ohne Transfusion; Thrombozytenzahl <50.000/μl, aber ≥20.000/μl mit oder ohne Transfusion zulässig, solange der Patient in den letzten 6 Monaten keine Blutungen Grad ≥2 hatte (die Klassifikation der Blutungen erfolgte gemäß den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [CTCAE] des <i>National Cancer Institutes</i> [NCI] Version 4.03); c. Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(AST) und Gesamtbilirubin (TBILI) jeweils <3× obere Normwertgrenze (ULN); Werte von bis zu 5× ULN sind für ALT, AST und/oder TBILI zulässig, falls die Erhöhung auf eine EBV-assoziierte Erkrankung unter Beteiligung der Leber zurückzuführen ist;</p> <p>d. Kreatinin <3× ULN</p> <p>9. Patient oder dessen Vertreter ist bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung abzugeben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient ist nicht zur Behandlung mit Tabelecleucel geeignet, falls eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt jeglicher Prüftherapie ≤4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 (gleichzeitiger Einschluss in eine nicht interventionelle Studie oder Studie, die nur der Probennahme dient, war zulässig); 2. kontinuierlicher Bedarf an Methotrexat oder extrakorporaler Photopherese; Steroiddosen >0,5 mg/kg als Prednison-Äquivalent erfordern eine Absprache mit dem Medical Monitor; 3. Bedarf an blutdrucksteigernder Maßnahme oder Atemhilfe, es sei denn, man geht davon aus, dass sie durch den EBV-bedingten Prozess verursacht wird, den Tabelecleucel behandeln soll; 4. Anti-Thymozytenglobulin, Alemtuzumab oder vergleichbare Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie oder T-Zell-Therapie (Donor-Lymphozyten-Infusion, andere CTL) ≤4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1; 5. Schwangerschaft, es sei denn, das Risiko/Nutzen-Verhältnis der Tabelecleucel-Therapie spricht nach Meinung des Prüfarztes in Absprache mit dem Medical Monitor für eine Fortführung der Therapie; 6. Frau im gebärfähigen Alter oder Mann mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden; 7. Unvermögen, studienbezogene Verfahren einzuhalten. <p>Kriterien für das Ausscheiden von Probanden</p> <p>Ein Patient konnte jederzeit zurücktreten von entweder</p> <ol style="list-style-type: none"> (3) nur der Studienbehandlung, wobei der Patient in diesem Fall die gemäß Protokoll vorgesehenen Beurteilungen im Rahmen der Nachbeobachtung fortsetzte, oder (4) der Teilnahme an der Studie, wobei in diesem Fall sowohl die Studienbehandlung als auch die Beurteilungen im Rahmen der Studie eingestellt wurden. <p>Die Visite zum Studienende sollte zum Zeitpunkt der Beendigung der Studienteilnahme, sofern möglich, durchgeführt werden. Ein Patient galt als Patient, der die Studie abgeschlossen hatte, wenn mindestens eine Serie Scans radiologischer Untersuchungen nach dem Screening vorlag (unabhängig davon, ob dies im Rahmen einer planmäßigen oder außerplanmäßigen Visite erfolgte). Wann immer möglich, sollten die gemäß Protokoll festgelegten Nachbeobachtungen fortgeführt werden, nachdem der Patient die Studienbehandlung abgebrochen hatte.</p> <p>Behandlungsende</p> <p>Die Studienbehandlung konnte aus jeglichem der folgenden Gründe abgebrochen werden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses (UE), das die weitere Teilnahme ausschloss; • der Patient wählte eine unzulässige Behandlung, wie die Anwendung eines anderen Prüfpräparats oder –geräts; • Patient und Prüfarzt entschieden, dass die Fortführung der Behandlung mit dem Prüfpräparat nicht im besten Interesse des Patienten war. <p>Studienende</p> <p>Ferner konnte die Studienteilnahme aus jeglichem der folgenden Gründe abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einwilligung durch den Patienten oder Eltern/Vormund (wenn es sich um ein Kind handelt); • vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor; • Patient fiel vorzeitig aus der Behandlung aus (Lost-to-follow-up).
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Verabreichung von Tabelecleucel</p> <p>Tabelecleucel wurde mittels einer langsamen i. v.-Push-Verabreichung über 5-10 Minuten mit einer Dosis von 2×10^6 Zellen/kg des tatsächlichen Körpergewichts durch den Prüfarzt oder geschultes Personal verabreicht. Die verabreichte Dosis konnte zwischen $1,6 \times 10^6$ und 2×10^6 Zellen/kg variieren, je nach Zellverfügbarkeit.</p> <p>Im Fall von Fettleibigkeit oder bei Gewichtsveränderungen wurde nach Baseline keine Dosisanpassung vorgenommen. Jeder Zyklus dauerte 5 Wochen (35 d) und bestand aus 3 Dosen Tabelecleucel, die an Tag 1 (bis zu +4 d im Vergleich zu Tag 1 des vorherigen Zyklus), Tag 8 (± 2 d) und Tag 15 (± 2 d) verabreicht wurden, gefolgt von einem Beobachtungszeitraum.</p> <p>War ein Patient nicht in der Lage, die Behandlung innerhalb des zulässigen Visitenzeitfensters für jeden geplanten Dosierungstermin zu erhalten, so sollte der Prüfarzt den Medical Monitor kontaktieren. Die versäumte Dosis sollte so bald wie möglich nachgeholt werden; es sollten jedoch nicht 2 Dosen innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden.</p> <p>Alternative Behandlungstermine konnten in Betracht gezogen werden, wenn diese vom Prüfarzt in Absprache mit dem Medical Monitor als klinisch angemessen erachtet wurden.</p> <p>Restriktionswechsel</p> <p>In Phase-I/II- und Phase-II-Studien führte EBV-CTL in der anfänglichen HLA-Restriktion bei etwa 10 % der Patienten zu keiner maximalen Verbesserung. Die Auswahl alternativer EBV-CTL mit einer anderen HLA-Restriktion ermöglichte über einen anderen EBV-Zielpeptid-HLA-Komplex die Abtötung der malignen Zellen. Durch diesen Restriktionswechsel wurde ein dauerhaftes Ansprechen in den Phase-II-Studien beobachtet.</p> <p>Ein Restriktionswechsel ist definiert als die Anwendung eines alternativen Tabelecleucel-Zellprodukts mit einer anderen HLA-Restriktion.</p> <p>In dieser Studie konnte der Prüfarzt daher in Absprache mit dem Medical Monitor bei Bedarf einen Restriktionswechsel gemäß dem Algorithmus in Tabelle 4-46 vornehmen.</p>
5	Studienziel	<p>Studienziele</p> <p>Primäres Studienziel</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das primäre Ziel dieser Studie war, Patienten mit EBV-assoziiierter Virämie oder Malignomen, denen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die nicht zur Teilnahme an anderen klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kommen, eine Behandlung mit Tabelecleucel zu ermöglichen.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Daten, die klinisch relevante Verbesserungen einschließlich der objektiven Ansprechrate (ORR) bei mit Tabelecleucel behandelten Patienten belegen, • Erfassung von Sicherheitsdaten zu Tabelecleucel in jeder Patientengruppe. <p>Explorative Studienziele</p> <p>Das explorative Studienziel war die Beurteilung von Patienten-, Tabelecleucel- und Erkrankungsfaktoren zur Vorhersage eines klinischen Nutzens.</p> <p>Hypothese und/oder Schätzung</p> <p>Für diese Studie wurde keine Hypothese festgelegt.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR definiert als Anteil an Patienten, die nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen ein vollständiges Ansprechen (CR) oder Teilansprechen (PR) erreichten.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DOR): Die DOR wurde vom Zeitpunkt des erstens Ansprechens bis zur Progression der Erkrankung nach dem letzten Ansprechen oder Tod jeglicher Ursache ermittelt. • Gesamtüberleben (OS): Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Datum des Todes aus jeglicher Ursache. • Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis entweder (1) zur Progression nach dem letzten Ansprechen oder (2) zum Tod, je nachdem, welches zuerst eintrat. <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Ansprechrate (DRR): Ein Ansprechen mit einer Dauer von >6 Monaten wurde als dauerhaftes Ansprechen betrachtet, und die Rate des dauerhaften Ansprechens war definiert als der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen. • Zeit bis zur Progression (TTP): Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zur Progression nach letztem Ansprechen. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum ersten Ansprechen (PR oder CR). <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEAE), • TEAE von besonderem Interesse, • ausgewählte Laborparameter,

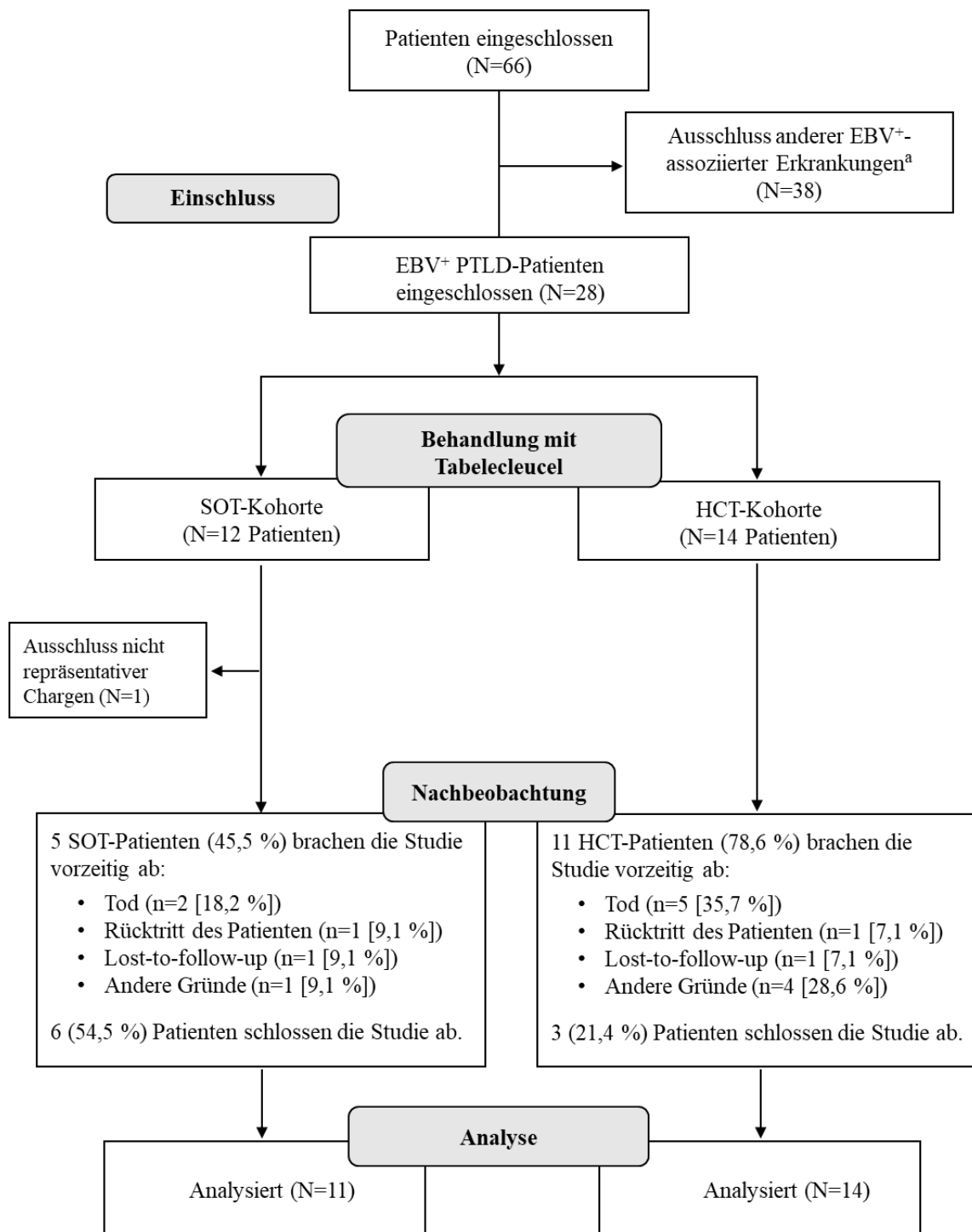
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Transplantatabstoßung oder -verlust, falls zutreffend. 																					
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Bestimmung der Fallzahl Patienten, welche die Zugangskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei EBV⁺ LPD/Lymphomen um eine seltene Erkrankung handelt, wurde der Einschluss von etwa 80 Patienten in die Studie erwartet.</p> <p>Interimsanalyse und Richtlinien zum vorzeitigen Studienabbruch Für diese Studie war keine offizielle Interimsanalyse geplant. Zur Unterstützung möglicher regulatorischer Interaktionen konnten Interimsdatenschnitte durchgeführt werden.</p>																					
8	Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Dies war eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete einarmige Studie.																					
9	Verblindung	Dies war eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.																					
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.																					
11	Statistische Methoden	<p>Wirksamkeitsanalysen Die Wirksamkeitsanalyse wurde gemäß den spezifizierten Kohorten durchgeführt.</p> <p><u>Patientenkohorten</u> Die Analysekohorten waren nach Erkrankung des Patienten, der Erkrankungshistologie und vorheriger EBV-bedingter Krankheitstherapie definiert; siehe Präzisierung der Kohorten in Tabelle 4-121. Die endgültigen, in die Analyse einbezogenen Kohorten hingen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Tabelle 4-121: Patientenkohorten EBV-CTL-201</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr. der Kohorte</th> <th>Name der Kohorte</th> <th>In Studie verfügbar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Tabelecleucel HCT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tabelecleucel AID LPD</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Tabelecleucel PID LPD</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>71</td> <td>Tabelecleucel Virämie</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table>	Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	In Studie verfügbar	1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja	3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja	4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja	5	Tabelecleucel AID LPD	ja	6	Tabelecleucel PID LPD	ja	71	Tabelecleucel Virämie	ja
Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	In Studie verfügbar																					
1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja																					
3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja																					
4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja																					
5	Tabelecleucel AID LPD	ja																					
6	Tabelecleucel PID LPD	ja																					
71	Tabelecleucel Virämie	ja																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		31	Tabelecleucel Leiomyosarkom ja
		7	Tabelecleucel Lymphom ja
		32	Tabelecleucel NPC ja
		91	Tabelecleucel andere solide Tumore ja
		<p>In dieser Studie konnten die Patienten Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen erhalten. In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden alle Daten zur Bewertung des Ansprechens nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen eingeschlossen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen zu Endpunkten, die sich auf das Ansprechen bezogen, basierten auf den Beurteilungen zur Erkrankung seitens des Prüfarztes.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens der Patienten erfolgte basierend auf dem Krankheitstyp. Patienten mit Virämie wurden anhand von EBV-DNA-Bestimmungen im peripheren Blut beurteilt. Patienten mit EBV-assoziierten LPD (EBV LPD)/ Lymphomen wurden gemäß Lugano-Klassifikation mittels radiographischer Beurteilungen bewertet. Patienten mit soliden EBV-assoziierten Malignomen wurden nach den <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) 1.1 beurteilt. Patienten mit HLH wurden anhand von Laborkriterien gemäß Protokoll beurteilt.</p> <p>Bei unbestimmtem Ansprechen (IR) wurden weiterführende Auswertungen vorgenommen. Lag keine weiterführende Beurteilung zum Datenbankschluss vor, so wurde das IR als Progression der Erkrankung (PD) gewertet. Wurde ein IR als PD zu einem späteren Zeitpunkt bei einem Patienten bewertet, wurde dies als PD gezählt [3]. Für das beste Gesamtansprechen (BOR) wurde das IR nicht gezählt. In der Auflistung der Ansprechbeurteilungen wurde das IR hingegen aufgeführt.</p> <p>Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt ORR war als Anteil an Patienten, die nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen ein CR oder PR erreicht hatten. Patienten ohne Ansprechen oder bei denen post-Baseline keine valide Beurteilung der Erkrankung vorlag, wurden als <i>Non-Responder</i> gewertet. Die ORR und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden angegeben; im Rahmen der ORR-Analyse wurde auch das BOR dargestellt.</p> <p>Im Fall der primären ORR-Analyse wurden alle Beurteilungen zum Ansprechen während der Studie eingeschlossen. Für die Sensitivitätsanalyse wurden Daten zum Ansprechen nach dem Datum des Beginns einer anderen Therapie der EBV-assoziierten Erkrankung (falls vorhanden) für die Bestimmung des Gesamtansprechens nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine explorative Analyse basierend auf den Ansprechdaten vor dem ersten Restriktionswechsel durchgeführt.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die vorzeitig aus der Nachverfolgung ausfielen oder noch lebten, wurden zum letzten</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation													
		<p>bekanntem Datum zensiert, an dem sie noch lebten.</p> <p>Für das OS wurden Kaplan-Meier-Analysen entsprechend der Kohorten erstellt.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die primäre Analyse zu ORR und OS wurde für die nachfolgend definierten Subgruppen wiederholt.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Einige der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen konnten für die folgenden Subgruppen innerhalb des <i>Full Analysis Set</i> (FAS) wiederholt werden, falls dies bezüglich der Anzahl an Patienten in den Subgruppen plausibel war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<16 und ≥16 Jahre vs. <18 und ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß vs. nicht-weiß; latino vs. nicht-latino) <p>Die endgültigen, in die Analyse einbezogenen Subgruppen hingen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Handhabung fehlender Daten</p> <p>Im Allgemeinen wurden fehlende Daten nicht imputiert, außer fehlende/teilweise fehlende Ereignisse (UE und die Einnahme von Begleit- oder Folgemedikamenten), Start-/Enddatum oder das Datum der Erstdiagnose (Tabelle 4-122). Falls ein Ereignis noch andauerte, wurde das Enddatum nicht imputiert.</p> <p>Tabelle 4-122: Regeln für das Imputieren fehlender Daten</p> <table border="1" data-bbox="603 1081 1385 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1081 831 1149">Fehlende Variablen</th> <th data-bbox="839 1081 1062 1149">Fehlende Daten</th> <th data-bbox="1070 1081 1385 1149">Imputationsmethode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1160 831 1854" rowspan="3">Anfangsdatum des Ereignisses</td> <td data-bbox="839 1160 1062 1451">Nur der Tag fehlt</td> <td data-bbox="1070 1160 1385 1451">Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 waren, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls ist das imputierte Startdatum der erste Tag dieses Monats.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 1462 1062 1753">Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben</td> <td data-bbox="1070 1462 1385 1753">Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 1765 1062 1854">Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt</td> <td data-bbox="1070 1765 1385 1854">keine Imputation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1865 831 2002">Enddatum des Ereignisses</td> <td data-bbox="839 1865 1062 2002">Nur der Tag fehlt</td> <td data-bbox="1070 1865 1385 2002">Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem</td> </tr> </tbody> </table>	Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode	Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 waren, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls ist das imputierte Startdatum der erste Tag dieses Monats.	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.	Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation	Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem
Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode													
Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums der Ereignisse die gleichen wie von Studientag 1 waren, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls ist das imputierte Startdatum der erste Tag dieses Monats.													
	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.													
	Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation													
Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Der letzte Tag des bekannten Monats wird imputiert. Falls der Tag des Enddatums eines Ereignisses fehlt und Monat und Jahr mit dem													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				Sterbemonat und Sterbejahr übereinstimmen, so wird als Enddatum des Ereignisses das Sterbedatum imputiert.
			Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Imputation mindestens (Datum des Studienendes, 31. Dezember des bekannten Jahres).
			Jahr, Monat und Tag fehlen oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation
		Geburtsdatum	Monat und Tag fehlen	Imputation des 1. Juli als Geburtsdatum
		Datum der Erstdiagnose	Nur Tag fehlt	Imputation des ersten Tags dieses Monats
			Monat und Tag fehlen	Imputation des 1. Januar
			Jahr, Monat und Tag fehlen	keine Imputation
Ergebnisse				
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Studienteilnehmer Insgesamt wurden 66 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen n=61 mit Tabelecleucel behandelt wurden. Von diesen 61 behandelten Patienten hatten 26 eine EBV ⁺ PTLD (n=14 nach HCT und n=12 nach SOT); 21 Patienten wiesen eine andere EBV ⁺ Erkrankung mit Immundefizienz auf und 14 Patienten eine EBV ⁺ Malignität ohne Immundefizienz. Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 35. Insgesamt brachen 68,9 % der behandelten Patienten die Teilnahme an der Studie vorzeitig ab; die häufigsten Gründe für Abbruch waren Tod (37,7 %) und andere Gründe (21,3 %). Ebenso brachen in den HCT/SOT-PTLD-Kohorten (PTLD) 65,4 % der Patienten die Teilnahme an der Studie vorzeitig ab, wobei die häufigsten Gründe für den vorzeitigen Abbruch Tod (26,9 %) und andere Gründe (23,1 %) waren.		
13	Rekrutierung	Studienzeitraum: 4,2 Jahre Einschlussdatum des ersten Patienten: 01. Juli 2016 Datum, an dem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte: 08. September 2020 Berichtszeitraum Beginn der Datenerhebung für die Studie: 28. Juni 2016 Datum der letzten Datenerhebung: 15. September 2020		
a: nach TREND 2004.				
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a AID, PID, VIR, LMS, LYM, NPC und OST

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 35: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie EBV-CTL-201

11-130

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 11-130 – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Hintergrund und Rationale der Studie</p> <p>In dieser Studie wurde Tabelecleucel zur Behandlung der Epstein-Barr-Virus (EBV) lymphoproliferativen Erkrankung (LPD) und von EBV-assoziierten Erkrankungen beurteilt. Tabelecleucel besteht aus EBV-spezifischen T-Zellen, die von EBV-positiven Spendern eines definierten humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Typs hergestellt wurden; die Zellen wurden dann für die zukünftige Behandlung von Patienten, bei denen diese Zellen einen therapeutischen Nutzen ermöglichen können, kryokonserviert.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Die Studie war eine nicht randomisierte, monozentrische Phase-II-Einzeldosis-Studie, die zur Beurteilung der therapeutischen Aktivität von Tabelecleucel nach adoptivem Transfer in Patienten mit EBV-Lymphom, einer EBV⁺ LPD oder einem anderen EBV-assoziierten Malignom konzipiert worden war.</p> <p>Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 6 dargestellt. Details zum Studiendesign, zur Patientenpopulation, Behandlung und Beurteilung des Ansprechens sind dem Protokoll zu entnehmen.</p> <p>Die Beurteilung der Behandlung erfolgte getrennt für zwei Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Empfänger allogener Knochenmarkstransplantate, die schwerwiegend immungeschwächt waren und bei denen eine längerfristige oder dauerhafte T-Zell-Transplantation möglich war, oder Patienten mit schwerer kongenitaler oder durch antineoplastische Medikamente verursachte Immundefizienz, die dauerhaft transplantiert werden konnten. Bei den Patienten dieser Kohorte bestand das Risiko einer Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD). • Gruppe 2: Empfänger von Organtransplantaten, die fremde Blutzellen abstoßen konnten, obwohl sie immungeschwächt waren, AIDS-Patienten, welche die infundierten T-Zellen fast ausnahmslos abstoßen, oder Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz entwickelten und bei denen ebenfalls eine Abstoßung der infundierten T-Zellen zu erwarten war. Bei den Patienten dieser Kohorte bestand ein geringes oder gar kein Risiko einer GvHD. <p>Patienten in dieser Studie konnten entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit der aktuellen Zelllinie oder unzureichender Versorgung zu Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion von einem anderen Spender wechseln.</p> <p>Nur der Wechsel zu Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion aufgrund mangelnder Wirksamkeit wurde als Behandlungswechsel („Restriktionswechsel“) angesehen.</p>
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B.	<p>Einschlusskriterien für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch dokumentierte EBV-Antigen-positive LPD,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<p>Lymphome oder andere EBV-assoziierte Malignitäten</p> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • beurteilbare Erkrankung wie anhand klinischer und/oder radiologischer Studien mit aktuell oder zuvor erhöhten Blutspiegeln an EBV-DNA von >500 Kopien/ml gemäß quantitativer Real-Time-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gezeigt <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierende oder wiederkehrende Erhöhungen des EBV-DNA-Spiegels >500 Kopien/ml bei zuvor aufgrund einer EBV⁺ LPD mit Chemotherapie und/oder Rituximab-behandelter Patienten, die bisher keine klinisch oder radiologisch beurteilbare Erkrankung, aber ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung hatten. • EBV-spezifische T-Zellen vom Transplantatspender des Patienten waren nicht verfügbar. • EBV-spezifische T-Zellen von einem der adoptiven Immunzelltherapie zustimmenden Drittspender waren verfügbar. Die zu verabreichenden EBV-zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) eines Drittspenders wurden auf Grundlage von zwei Kriterien ausgewählt: <ol style="list-style-type: none"> 1) sie mussten in mindestens 2 HLA-Antigenen übereinstimmen; 2) sie mussten durch ein Allel restringiert sein, das sie mit dem EBV⁺ Malignom (falls bekannt) oder mit dem Spender bei HCT-Empfängern oder dem Patienten in Organtransplantation oder immundefizienten Patienten teilten. • Karnofsky-Index oder Lansky-Score ≥ 20. • Lebenserwartung von mindestens 6 Wochen. • Adäquate Knochenmark-, Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit EBV-spezifischen T-Zellen einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a) absoluter Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$ mit oder ohne Unterstützung mittels Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren, b) Thrombozytenzahl $\geq 20.000/\mu\text{l}$, c) Kreatinin $\leq 2,0$ mg/dl, d) ALT und AST $< 3,0\times$ und Gesamt-Bilirubin $< 2,5\times$ der institutionellen oberen Normwertgrenze (ULN), e) stabiler, keine Druckunterstützung benötigender Blutdruck und Kreislauf, f) adäquate Herzfunktion gemäß EKG und/oder Echokardiographie (diese konnten innerhalb von 30 Tagen vor der Behandlung durchgeführt werden). <p>Anomalien bestimmter Organe wurden jedoch nicht als Ausschlussgrund angesehen, wenn sie auf die EBV⁺ Malignität oder deren Behandlung zurückzuführen waren (z. B. konnte ein Empfänger eines Nieren-Allotransplantats mit EBV LPD unter Dialyse sein, da das Allotransplantat abgestoßen wurde als die Immunsuppression als erster Ansatz zur Behandlung der EBV LPD eingestellt wurde). Nach Ermessen des Prüfarztes wurden Patienten mit erhöhtem, aber stabilem Kreatininwert nicht von der Behandlung im Rahmen der Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gab keine Altersbeschränkung für die Eignung gemäß Protokoll.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es war zu erwarten, dass fünf Patiententypen, die von EBV-assoziierten Lymphomen, LPD oder Malignomen betroffen waren, überwiesen würden und zur Teilnahme an der Studie einwilligten. Diese waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten, die nach allogener HCT (d. h. Knochenmark, periphere Blut-Stammzellen oder Nabelschnurblut) EBV-Lymphome oder LPD entwickelten. In diesen Fällen wurde der HCT-Spender - falls EBV⁺ - als Spender von EBV-spezifischen T-Zellen für die adoptive Immuntherapie wo immer möglich eingesetzt, da die EBV LPD fast ausnahmslos von diesem Knochenmarkspender stammten. Diese Patienten wurden gemäß Protokoll Nr. IRB 95-024 eingeschlossen. War der HCT-Spender jedoch EBV- oder stand nur unzureichend zur Verfügung (z. B. bei einer Nabelschnurbluttransplantation), war der Patient ein Kandidat für EBV-spezifische T-Zellen, die von einem EBV⁺ Drittpspender stammten und in der Zellbank des <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> für kryokonservierte Immun-T-Zellen zur adoptiven Zelltherapie hergestellt und gelagert wurden. Bei diesen Patienten wurden die zu verwendenden T-Zellen eines Drittpenders vornehmlich ausgewählt auf Basis 1) der Übereinstimmung in mindestens 2 HLA-Antigenen und 2) eines restringierten Allels, das Transplantatspender und Empfänger gemeinsam hatten. Vorrang hatten jedoch T-Zellen, die teilweise mit den HLA-Antigenen des Transplantatspenders übereinstimmten und durch diese restringiert waren, da EBV⁺ Lymphome bei HCT-Empfängern in der Regel (aber nicht immer) von den Zellen des Transplantatspenders stammen. 2) Patienten, die nach einer allogenen Organtransplantation EBV-Lymphome oder LPD entwickelten. In diesen Fällen stammt das Lymphom meist vom Empfänger. Die EBV-spezifischen T-Zellen wurden aus der Zellbank des <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> ausgewählt, von einem EBV⁺ normalen Spender vermehrt, der mindestens in 1) 2 HLA-Antigenen und 2) einem restringierten Allel mit dem EBV-Lymphom übereinstimmte. War der Ursprung des Lymphoms unbekannt, so wurden teilweise mit dem Transplantatempfänger übereinstimmende T-Zellen verwendet, da diese Lymphome in der Regel vom Wirt abstammen. Bei diesem Ansatz der Spenderauswahl wurde erwartet, dass die von solchen Spendern vermehrten EBV-spezifischen, HLA-restringierten zytotoxischen T-Zellen in der Lage sein würden, Lymphomzellen zu erkennen und abzutöten, die EBV-Antigene im Rahmen einer geeigneten HLA-Restriktion präsentieren. Vorrang hatte die Anwendung teilweise übereinstimmender EBV-spezifischer T-Zellen, von denen bekannt war, dass sie durch ein HLA-Allel restringiert waren, das mit dem Lymphom (oder falls unbekannt, dem Patienten) gemein war. 3) AIDS-Patienten, die EBV-Lymphome oder LPD als Folge der durch das humane Immundefizienzvirus (HIV) verursachten, schweren erworbenen Immunschwäche entwickelten. Bei diesen Patienten wurden EBV-spezifische T-Zellen von EBV⁺ Drittpendern verwendet, die HLA-kompatibel in 1) mindestens 2 HLA-Antigenen und 2) einem mit dem Patienten gemeinsamen restringierten Allel waren. Der Auswahl von T-Zellen, von denen bekannt war, dass sie durch ein mit dem Patienten gemeinsames HLA-Allel restringiert waren, wurde Vorrang gegeben. 4) Patienten, die EBV-Lymphome oder LPD oder andere EBV-assoziierte Malignitäten als Folge schwerwiegender Immun-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>defizienzen entwickelten, einhergehend mit kongenitaler Immundefizit oder erworben als Folge einer antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie. Für diese Patienten wurden normale EBV-spezifische T-Zellen von EBV⁺, HLA-kompatiblen Drittspendern verwendet, die in 1) mindestens 2 HLA-Antigenen und 2) einem mit dem Patienten gemeinsamen restringierten Allel übereinstimmten. Auch hier wurde der Auswahl von T-Zellen, von denen bekannt war, dass sie durch ein mit dem Patienten gemeinsames HLA-Allel restringiert waren, Vorrang gegeben.</p> <p>5) Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz entwickelten, einschließlich: EBV⁺ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Erkrankung, EBV⁺ Nasopharynx-Karzinom, EBV⁺ hämophagozytische Lymphohistiozytose oder EBV⁺ LMS. Es wurden normale, EBV-spezifische T-Zellen von seropositiven HLA-kompatiblen Drittspendern verwendet, die in 1) mindestens 2 HLA-Antigenen und 2) einem mit dem Patienten gemeinsamen restringierten Allel übereinstimmten. Auch hier wurde der Auswahl von T-Zellen, von denen bekannt war, dass sie durch ein mit dem Patienten gemeinsames HLA-Allel restringiert waren, Vorrang gegeben.</p> <p>Eignung des Spenders</p> <p>Spender der Gruppen 1 und 2 wurden als bereits geeignet eingestuft und hatten Blut oder Leukozyten zum Aufbau EBV-spezifischer T-Zellen gemäß IRB Nr. 05-065, 07-055, 95-024 oder 12-086 gespendet. Für diese Spender gab es keine zusätzlichen Zulassungsvoraussetzungen. Spender der Gruppe 3 mussten jedoch vor der Spende die folgenden Zulassungsbedingungen erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Spender mussten die gemäß FDA Titel 21 des <i>Code of Federal Regulations</i> (CFR) Teil 1271 festgelegten Kriterien erfüllen. Spender mussten für HLA-A, -B, -C und -DR typisiert sein. Spender mussten einen Hämoglobinwert von >10 g/dl haben. Spender mussten in der Lage sein, sich mindestens einer einzelnen Standard-Leukapherese mit 2 Blutvolumina oder einer Vollblutspende zu unterziehen. <p>Ausschlusskriterien für Patienten</p> <p>Die folgenden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten mit aktiver (Grad 2-4) akuter GvHD, chronischer GvHD oder einer offenkundigen Autoimmunerkrankung (z. B. hämolytischer Anämie), die hohe Dosen an Glukokortikosteroiden (>0,5 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) zur Behandlung erforderte; schwängere Patienten; Patienten mit schweren, nicht in Zusammenhang mit ihrer EBV-assoziierten Malignität stehenden Komorbiditäten, die ein Überleben in den 6 Wochen, die für die Beurteilung des Ansprechens auf die T-Zelltherapie benötigt wurden, ausschlossen; Patienten, die für das <i>Memorial Sloan Kettering</i>-Protokoll Nr. 16-803 (EBV-CTL-201) geeignet waren. <p>Ausschlusskriterien für Spender</p> <ol style="list-style-type: none"> Humanes T-lymphotropes Virus/HIV (+) oder Hepatitis B- oder -C-Antigen (+)-Spender. Spender, die bekanntermaßen EBV-seronegativ waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlung/Interventionsplan</p> <p>Jeder Patient, der seine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Phase-II-Studie erteilt hatte, wurde mit in vitro-vermehrten, EBV-spezifischen T-Zellen behandelt. Die Patienten wurden eingangs in zwei Gruppen stratifiziert.</p> <p>Gruppe 1 bestand aus:</p> <p>A. Empfängern allogener Knochenmarktransplantate, die schwerwiegend immungeschwächt waren und bei denen eine längerfristige oder dauerhafte T-Zell-Transplantation möglich war und für die daher ein Risiko für eine GvHD bestehen könnte;</p> <p>B. Patienten mit schwerer kongenitaler oder durch antineoplastische Medikamente induzierter Immundefizienz, bei denen eine dauerhafte Transplantation möglich war und daher ein Risiko für GvHD bestand.</p> <p>Gruppe 2 bestand aus:</p> <p>A. Empfängern von Organtransplantaten. Obwohl sie immungeschwächt waren, konnten diese Patienten Blutzellen von Dritten abstoßen. Dennoch war das Risiko einer anhaltenden Transplantation oder GvHD gering;</p> <p>B. AIDS-Patienten, welche die infundierten T-Zellen fast ausnahmslos abstoßen und daher ein sehr geringes Risiko für eine GvHD aufwiesen;</p> <p>C. Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz entwickelten, bei denen ebenfalls eine Abstoßung der infundierten T-Zellen zu erwarten war und die ein geringes oder gar kein Risiko für eine GvHD hatten.</p> <p>Behandlung der Patienten in Gruppe 1</p> <p>Patienten in Gruppe 1 erhielten jeweils einen Zyklus von 3-wöchiger Dauer mit Infusionen aus EBV-spezifischen T-Zellen. Jede wöchentliche Dosis enthielt 2×10^6 T-Zellen/kg Empfängergewicht (± 3 d) aus der EBV-spezifischen T-Zelllinie des Spenders. Nach der 3. Dosis wurden die Patienten für etwa 3 Wochen beobachtet. Wurde nur eine Toxizität Grad 0-2 im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet und hatte sich keine GvHD entwickelt oder verschlimmert, konnten Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung mit einem zweiten Zyklus 3-wöchentlicher Infusionen EBV-spezifischer T-Zellen behandelt werden.</p> <p>Nach dem zweiten 3-wöchigen Zyklus mit Zellinfusionen wurde das Ansprechen eingestuft, falls sich eine Änderung im Ansprechen zeigte. Wurde zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Toxizität Grad 0-2 im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet, hatte sich keine GvHD entwickelt oder verschlimmert und wurde kein weiteres Fortschreiten der EBV LPD oder Malignität festgestellt, konnten diese Patienten mit weiteren Infusionen EBV-spezifischer T-Zellen in derselben Dosis behandelt werden. Hatte der Patient hingegen bereits ein CR der EBV LPD oder Malignität erreicht, konnten Sekundärinfusionen entweder verabreicht, wahlweise zurückgehalten oder verschoben werden. Wurde zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf dieser Infusionen eine infusionsbedingte Toxizität Grad 3-4 festgestellt, wurden keine weiteren Zelldosen verabreicht.</p> <p>Da EBV LPD und EBV-assoziierte Malignitäten potentiell schnell fortschreiten können, wurden Patienten, bei denen nach der 3-wöchigen Beobachtungszeit ein Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten war, für eine alternative Therapie (z. B. Chemotherapie) oder Behandlung mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzlichen EBV-spezifischen T-Zellen in Betracht gezogen. Die Patienten konnten eine Behandlung mit Zellen eines anderen Drittspenders erhalten, der spezifisch für EBV, aber durch ein anderes mit der EBV LPD gemeinsames HLA-Allel restringiert war.</p> <p>Die Rationale für die Anwendung solcher EBV-CTL von einem zweiten, teilweise HLA-übereinstimmenden Drittspender beruhten auf früheren Erfahrungen, die darauf hinweisen, dass Versager in der adoptiven Therapie zur Behandlung von EBV LPD in der Regel darauf zurückzuführen sind, dass die gegen den EBV-Stamm B95.8 hergestellten T-Zellen die mit dem endogenen EBV des Patienten übertragenen Tumorzellen nicht erkennen. Dieses Versagen wird häufig durch Mutationen des EBV-Virus verursacht, die zu Deletionen oder Änderungen in der Aminosäuresequenz von immunodominanten Peptidepitopen eines immunogenen latenten Proteins wie EBV-nukleäres Antigen 3C führen, gegen das die T-Zellen gerichtet sind. Da davon auszugehen ist, dass T-Zellen, die durch ein anderes HLA restringiert wurden, für ein anderes, möglicherweise nicht mutiertes Epitop spezifisch sind, könnte der adoptive Transfer solcher T-Zellen von einem anderen Spender einen alternativen und potenziell wirksamen Ansatz zur Behandlung von EBV LPD bieten, die durch einen mutierten EBV-Stamm dieses Typs übertragen wurde.</p> <p>In einigen Fällen konnten Patienten mit aggressivem EBV bereits eine Woche nach Abschluss der T-Zell-Therapie mit einem zusätzlichen Zellzyklus behandelt werden, insofern keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) Grad 3-4 im Zusammenhang mit der Zellbehandlung auftraten.</p> <p>Wurden die ursprünglich geplanten Dosen von EBV-Peptid-sensibilisierten T-Zellen (2×10^6 T-Zellen/kg) nicht erreicht oder standen nicht zur Verfügung, wiesen die hergestellten Zellen jedoch das erforderliche Maß an EBV-spezifischer zytotoxischer Aktivität auf und erfüllten alle anderen Freigabekriterien, konnten die Patienten mit einer Dosis an 1×10^6 T-Zellen/kg Empfängergewicht behandelt werden. Eine Schwankungsbreite von $\pm 20\%$ der Gesamtzelldosis war zulässig.</p> <p>Um in bestimmten Fällen zu vermeiden, dass ein großer Anteil des Endprodukts eines Vials verworfen wurde, um eine bestimmte Dosis zu erreichen, was die Lebensfähigkeit beeinträchtigen könnte, konnte die Variabilität jeder Dosis in bestimmten Fällen $\pm 20\%$ übersteigen. In solchen Fällen war darauf zu achten, dass das Gesamtvolumen der 3 Dosen die geplante Dosis nicht überschritt.</p> <p>Standen nicht genügend Zellen zur Verfügung und gab es keine anderen praktikablen Optionen, konnten dem Patienten alle verfügbaren Zellen in 2 Dosen oder in 3 Dosen infundiert werden. Wurden 3 Dosen verabreicht, sollte jede Dosis so nahe wie möglich 1×10^6 T-Zellen/kg enthalten.</p> <p>Behandlung der Patienten in Gruppe 2</p> <p>Patienten in Gruppe 2 erhielten außerdem 3-wöchentliche Infusionen i. v. mit 2×10^6 EBV-spezifischen T-Zellen/kg Empfängergewicht (± 3 d). Nach der 3. Dosis wurden die Patienten für mindestens 3 Wochen beobachtet. Wurde nur eine Toxizität Grad 0-2 im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet und hatte sich keine GvHD entwickelt oder verschlimmert, konnten Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung mit einem zweiten Zyklus an 3-wöchentlichen Infusionen EBV-spezifischer T-Zellen behandelt werden. Nach dem zweiten 3-wöchigen Zyklus mit Zellinfusionen wurde das Ansprechen eingestuft, falls sich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Änderung im Ansprechen zeigte. Wurde zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Toxizität Grad 0-2 im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet und wurde kein weiteres Fortschreiten der EBV LPD oder Malignität festgestellt, konnten diese Patienten mit weiteren Infusionen EBV-spezifischer T-Zellen in derselben Dosis ODER in einer Dosis von 1×10^7 T-Zellen/kg/Dosis behandelt werden. Hatte der Patient hingegen bereits ein PR oder CR der EBV LPD oder Malignität erreicht, konnten Sekundärinfusionen entweder verabreicht, wahlweise zurückgehalten oder verschoben werden. Wurde zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf dieser Infusionen eine infusionsbedingte Toxizität Grad 3-4 festgestellt, wurden keine weiteren Zelldosen verabreicht.</p> <p>Diese 5-fache Erhöhung der Dosis, die für die Patienten in Gruppe 2 zur Verabreichung der sekundären Zyklen vorgesehen war, beruhte auf folgenden Überlegungen: 1) der erwarteten geringen Inzidenz an Toxizität und Komplikationen bei T-Zell-Infusionen; 2) den Erwartungen, dass die Patienten der Gruppe 2, sobald sie sensibilisiert waren, die sekundären T-Zell-Dosen zu schnell eliminieren würden, als dass diese eine Wirkung entfalten könnten, falls die ursprüngliche Dosis erneut verwendet würde. Diese Reaktivität gegen Spenderzellen würde wahrscheinlich auch ihre Wirksamkeit über zwei Therapien hinaus einschränken.</p> <p>Da EBV LPD und EBV-assoziierte Malignitäten potentiell schnell fortschreiten können, wurden Patienten, bei denen nach der 3-wöchigen Beobachtungszeit ein Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten war, für eine alternative Therapie (z. B. Chemotherapie) oder Behandlung mit zusätzlichen EBV-spezifischen T-Zellen in Betracht gezogen. Die Patienten konnten eine Behandlung mit Zellen eines anderen Drittspenders erhalten, der spezifisch für EBV, aber durch ein anderes mit der EBV LPD gemeinsames HLA-Allel restringiert war. In einigen Fällen konnten Patienten mit aggressivem EBV bereits eine Woche nach Abschluss der T-Zell-Therapie mit einem zusätzlichen Zellzyklus behandelt werden, insofern keine SUE Grad 3-4 im Zusammenhang mit der Zellbehandlung auftraten.</p> <p>Wurde die geplante Dosis an EBV-Peptid-sensibilisierten T-Zellen (2×10^6 T-Zellen/kg und/oder 1×10^7 Zellen/kg) nicht erreicht, wiesen die hergestellten Zellen jedoch das erforderliche Maß an EBV-spezifischer zytotoxischer Aktivität auf und erfüllten alle anderen Freigabekriterien, konnten die Patienten mit einer Dosis an 1×10^6 T-Zellen/kg Empfängergewicht behandelt werden. Eine Schwankungsbreite von $\pm 20\%$ der Gesamtzelldosis war zulässig.</p> <p>Um in bestimmten Fällen zu vermeiden, dass ein großer Anteil des Endprodukts eines Vials verworfen wurde, um eine bestimmte Dosis zu erreichen, was die Lebensfähigkeit beeinträchtigen könnte, konnte die Variabilität jeder Dosis in bestimmten Fällen $\pm 20\%$ übersteigen. In solchen Fällen war darauf zu achten, dass das Gesamtvolumen der 3 Dosen die geplante Dosis nicht überschritt.</p> <p>Standen nicht genügend Zellen zur Verfügung und gab es keine anderen praktikablen Optionen, konnten dem Patienten alle verfügbaren Zellen in 2 Dosen oder in 3 Dosen infundiert werden. Wurden 3 Dosen verabreicht, sollte jede Dosis so nahe wie möglich 1×10^6 T-Zellen/kg enthalten.</p> <p>Erste veröffentlichte Studien und eigene Erfahrungen mit in vitro-hergestellten, teilweise HLA-übereinstimmenden virus-spezifischen T-Zellen Dritter zur adoptiven Immuntherapie oder Prophylaxe gegen CMV oder EBV deuten darauf hin, dass die mit den T-Zell-Infusionen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verbundene Toxizität minimal sein wird. Aufgrund der in vitro-Selektion von T-Zellen, die gegen EBV reaktiv sind, dürfte die Häufigkeit alloreaktiver T-Zellen, die eine GvHD oder bei Empfängern von Organtransplantaten eine Abstoßungsreaktion auslösen können, ebenfalls äußerst gering sein. Dennoch muss das Risiko einer GvHD bei Empfängern von Knochenmark-Allotransplantaten als erheblich angesehen werden, da diese Patienten bereits mit allogenen Spendermark und lymphatischen Vorläuferzellen transplantiert wurden. Andererseits behalten AIDS-Patienten, Empfänger von Organtransplantaten und ansonsten normale Patienten mit anderen EBV-assoziierten Malignitäten selbst bei extremer virus- oder medikamenteninduzierter Immunsuppression die Fähigkeit, fremde hämatopoetische Zellen abzustößen und entwickeln keine GvHD, selbst wenn sie wiederholt mit unbestrahltem Blut transfundiert werden. Daher war davon auszugehen, dass bei diesen Patienten der Gruppe 2 ein geringes Risiko für eine GvHD bestand, selbst wenn eine erhebliche Anzahl alloreaktiver T-Zellen im EBV-spezifischen T-Zell-Inokulum transfundiert wurde.</p>
5	Studienziel	<p>Zielkriterien und wissenschaftliche Zielsetzung</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Beurteilung des therapeutischen Potenzials einer adoptiven Immuntherapie mit EBV-spezifischen T-Zellen, die von teilweise HLA-kompatiblen Spendern stammten, in einer Phase-II-Einzeldosis-Studie zur Behandlung EBV-induzierter Lymphomen und EBV-assoziiierter Malignitäten einschließlich EBV⁺ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Erkrankung, EBV⁺ Nasopharynx-Karzinom, EBV⁺ hämophagozytische Lymphohistiozytose und EBV⁺ LMS. 2) Aufbau einer zentralen Bank kryokonservierter, EBV-spezifischer T-Zelllinien von zustimmenden Spendern mit definiertem/-r HLA-Typ und HLA-Restriktion gemäß GMP, die als sofort verfügbare Quelle an teilweise HLA-übereinstimmenden EBV-spezifischen T-Zellen zur adoptiven Therapie von EBV-Lymphomen, EBV LPD und anderen EBV-assoziierten Malignitäten dienen kann. 3) Abschätzung des Gesamtüberlebens (OS), des krankheitsfreien Überlebens und der Wahrscheinlichkeit eines EBV-Rezidivs über die Zeit bei Patienten, die EBV-spezifische T-Zellen von teilweise HLA-kompatiblen Spendern erhalten. <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bewertung der in vivo-Expansion und Dauer des Engraftments aufeinanderfolgender Dosen übertragener EBV-reaktiver Lymphozyten bei behandelten Patienten und Korrelation dieser Ergebnisse mit den T-Zell-Populationen der erkrankten Patienten und der allgemeinen Immundefizienz. 2) Bestimmung von Inzidenz, Kinetik und Nachhaltigkeit des pathologischen und/oder klinischen Ansprechens EBV-induzierter Malignitäten auf die Behandlung gegenüber Infusionen mit EBV-spezifischen T-Zellen, die von histokompatiblen oder teilweise HLA-kompatiblen EBV-positiven normalen Spendern stammten.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf.	<p>Studienendpunkte</p> <p>Die mit dem Ansprechen-assoziierten Wirksamkeitsendpunkte wurden nicht im Protokoll festgelegt, sondern im SAP definiert. Alle Wirksamkeitsanalysen zu den mit dem Ansprechen-assoziierten Endpunkten basierten auf der Beurteilung der Erkrankung seitens des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Prüfarztes.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR), die als Anteil an Patienten definiert war, die während der Studie ein CR oder PR erreichten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Dauerhafte Ansprechrates (DRR) • Zeit bis zur Progression (TTP) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahl</p> <p><u>Geplante Fallzahl</u></p> <p>Für Patienten in Gruppe 1 mit EBV LPD wurden in einem 2-stufigen Design maximal 28 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Therapie wurde als aktiv angesehen, wenn die Wahrscheinlichkeit eines CR oder anhaltenden Teilansprechens (SPR) über 6 Monate in der Population 0,40 überstieg.</p> <p>In der ersten Phase wurden 16 Patienten in die Studie eingeschlossen. Wurden ≤ 6 CR/SPR beobachtet, so sollte die Studie abgebrochen werden. Wurden mindestens 7 CR/SPR beobachtet, so wurden 12 weitere Patienten für eine Gesamtzahl von 28 Patienten aufgenommen. Wurden am Ende der Studie ≤ 14 CR/SPR beobachtet, so wurde die Behandlung als nicht ausreichend aktiv erachtet. Dieses Design hatte eine Power von 90 % für eine Population mit einem CR/SPR-Verhältnis von 0,64 unter Verwendung eines 1-seitigen Tests mit einer Typ I-Fehlerrate von $\alpha=0,10$.</p> <p>Bei Patienten der Gruppe 2, die eine EBV LPD als Komplikation im Rahmen einer Organtransplantation oder bei AIDS entwickelten, und Patienten mit EBV-assoziierten Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz wurde erwartet, dass sie die Zellen von Dritten konsequent abstoßen. Infolgedessen würde die Überlebensdauer der Zellen nach jeder Infusion voraussichtlich kürzer sein. Dennoch deutete eine erste Erweiterung darauf hin, dass 50-70 % dieser Patienten ein dauerhaftes CR oder PR erreichen können. Daher wurde auch für diese Gruppe ein 2-stufiges Design gewählt, wobei maximal 28 Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Die Therapie galt als aktiv, wenn die Wahrscheinlichkeit eines CR/SPR für 6 Monate in der Population über 0,20 lag. Blieben am Ende der Studie 9 oder mehr der 28 Patienten seit Beginn der Behandlung 6 Monate lang krankheitsfrei, galt die Behandlung als aktiv. Diese Umstände, unter denen die Behandlung als aktiv angesehen wurde, basierten auf einem 1-seitigen Test mit einer Typ I-Fehlerrate von $\alpha=0,10$. Das Studiendesign hatte eine Power von 90 % für eine Population mit einem CR/SPR-Verhältnis von 0,40.</p> <p>Basierend auf dem Ansprechen, das nach Einschluss von 43 Patienten in den zwei Gruppen beobachtet worden war, wurde das Protokoll geändert, um eine Rekrutierung von weiteren 28 Patienten in jede Gruppe zu ermöglichen, nachdem die ursprünglich geplante Rekrutierung von Patienten abgeschlossen war und die Abbruchgrenzen nicht erreicht worden waren. Diese zusätzlichen Patienten sollten eine genauere Schätzung der CR/SPR-Rate in den beiden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientenpopulationen ermöglichen. Bei 56 Patienten in jeder Gruppe konnte die Wahrscheinlichkeit einer CR/SPR mit 95 %-iger Sicherheit auf $\pm 0,13$ geschätzt werden.</p> <p><u>Tatsächliche Fallzahl</u></p> <p>Insgesamt wurden 87 Patienten mit EBV⁺ Erkrankung in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Interimsanalyse und Richtlinien zum vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Es war keine offizielle Interimsanalyse geplant.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.</p> <p>Nicht zutreffend.</p> <p>In dieser Phase-II-Studie wurden die Patienten in zwei getrennte Gruppen (Kohorten) aufgeteilt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Empfänger allogener Knochenmarktransplantate, die schwerwiegend immungeschwächt waren und bei denen eine längerfristige oder dauerhafte T-Zell-Transplantation möglich war, oder Patienten mit schwerer kongenitaler oder durch antineoplastische Medikamente verursachte Immundefizienz, die dauerhaft transplantiert werden konnten. Bei den Patienten dieser Kohorte bestand das Risiko einer Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD). • Gruppe 2: Empfänger von Organtransplantaten, die fremde Blutzellen abstoßen konnten, obwohl sie immungeschwächt waren, AIDS-Patienten, welche die infundierten T-Zellen fast ausnahmslos abstoßen, oder Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz entwickelten und bei denen ebenfalls eine Abstoßung der infundierten T-Zellen zu erwarten war. Bei den Patienten dieser Kohorte bestand ein geringes oder gar kein Risiko einer GvHD.
9	Verblindung	Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden alle Beurteilungsdaten zum Ansprechen eingeschlossen, unabhängig davon, wie viele Restriktionswechsel die Patienten hatten.</p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden nach Kohorten und den kombinierten Kohorten durchgeführt.</p> <p><u>Patientenkohorten</u></p> <p>Die Analysekohorten wurden auf Grundlage des Erkrankungshintergrunds der Patienten, der vorherigen EBV-bezogenen Therapie und der Spenderherkunft der erhaltenen Studienbehandlung definiert. Die Kohortendefinitionen sind in der folgenden Tabelle 4-124 aufgeführt. Die final in die Analyse eingehenden Kohorten hingen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Alle Analysen wurden nach den im SAP definierten Kohorten und kombinierten Kohorten dargestellt, nicht nach den im Protokoll</p>

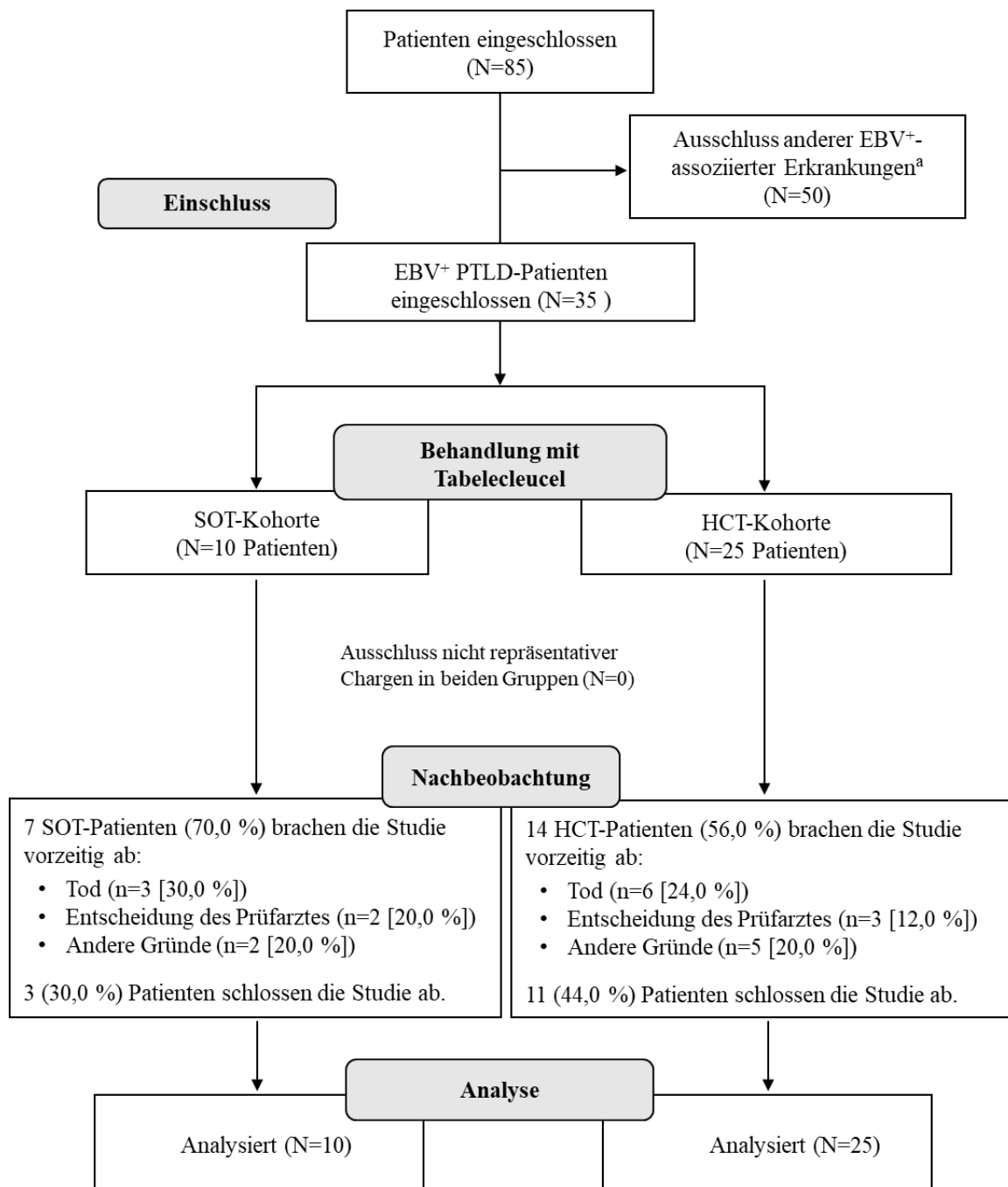
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																									
		<p>definierten Gruppen.</p> <p>Tabelle 4-124: Patientenkohorten 11-130</p> <table border="1" data-bbox="603 360 1289 1570"> <thead> <tr> <th data-bbox="611 371 730 483">Nr. der Kohorte</th> <th data-bbox="738 371 1153 483">Name der Kohorte</th> <th data-bbox="1161 371 1281 483">Patienten in Studie eingeschlossen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Tabelecleucel HCT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Tabelecleucel HCT EBV⁺ PTLD Rituximab naïve</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tabelecleucel AID LPD</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Tabelecleucel PID LPD</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Tabelecleucel Lymphom</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>31</td> <td>Tabelecleucel Leiomyosarkom</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>Tabelecleucel NPC</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>61</td> <td>Tabelecleucel andere solide Tumore</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>71</td> <td>Tabelecleucel Virämie</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>101</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>102</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV⁺ PTLD Rituximab naïve</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>103</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) SOT EBV⁺ PTLD</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>106</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) PID LPD</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>107</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Lymphom</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>171</td> <td>EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Virämie</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>201</td> <td>Autolog</td> <td>nein</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die seitens der Prüfer unabhängig von den Modalitäten durchgeführten Beurteilungen der Erkrankung wurden zu einem einzigen Bewertungszeitpunkt zusammengefasst, wenn der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Erkrankungsbeurteilungen ≤14 Tage betrug. Diese Bündelung wurde für denselben Bewertungszeitpunkt fortgesetzt, bis der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen der Erkrankung 14 Tage überschritt.</p> <p>Die Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten ist in Tabelle 4-125 angegeben. Gab es mehrere Beurteilungen mit derselben Modalität für denselben Bewertungszeitpunkt, so wurde die schlechteste/schlechtere Beurteilung (von der besten zur schlechtesten in der Reihenfolge nicht</p>	Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	Patienten in Studie eingeschlossen	1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja	2	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	nein	3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja	4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja	5	Tabelecleucel AID LPD	ja	6	Tabelecleucel PID LPD	ja	7	Tabelecleucel Lymphom	ja	31	Tabelecleucel Leiomyosarkom	ja	32	Tabelecleucel NPC	ja	61	Tabelecleucel andere solide Tumore	ja	71	Tabelecleucel Virämie	ja	101	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	nein	102	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	nein	103	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) SOT EBV ⁺ PTLD	nein	106	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) PID LPD	nein	107	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Lymphom	nein	171	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Virämie	nein	201	Autolog	nein
Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	Patienten in Studie eingeschlossen																																																									
1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja																																																									
2	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	nein																																																									
3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja																																																									
4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja																																																									
5	Tabelecleucel AID LPD	ja																																																									
6	Tabelecleucel PID LPD	ja																																																									
7	Tabelecleucel Lymphom	ja																																																									
31	Tabelecleucel Leiomyosarkom	ja																																																									
32	Tabelecleucel NPC	ja																																																									
61	Tabelecleucel andere solide Tumore	ja																																																									
71	Tabelecleucel Virämie	ja																																																									
101	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	nein																																																									
102	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	nein																																																									
103	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) SOT EBV ⁺ PTLD	nein																																																									
106	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) PID LPD	nein																																																									
107	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Lymphom	nein																																																									
171	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Virämie	nein																																																									
201	Autolog	nein																																																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																													
		<p>beurteilbar, CR, PR, stabile Erkrankung und Progression der Erkrankung [PD]) für diese Modalität ausgewählt. Gab es für eine Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt Beurteilungen auf Basis mehrerer Modalitäten, so wurde das Gesamtansprechen zur Beurteilung zu diesem Zeitpunkt anhand der Rangfolge der in Tabelle 4-125 aufgeführten Modalitäten entschieden. Zum Beispiel wurde in einer Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt ein PR per Biopsie und ein CR in der körperlichen Untersuchung beurteilt. Die Beurteilung per Biopsie hatte für diesen Zeitpunkt Vorrang vor der Beurteilung durch die körperliche Untersuchung. Wurde in der Beurteilung zu einem Zeitpunkt eine PD als Ansprechen festgestellt, galt das früheste Beurteilungsdatum aller Beurteilungen der Erkrankung für diesen Zeitpunkt als Datum der PD. Wurden SD, PR oder CR als Ansprechen für eine Zeitbeurteilung bestimmt, galt das späteste Beurteilungsdatum unter allen Erkrankungsbeurteilungen für diesen Zeitpunkt als Datum des Ansprechens.</p> <p>Wurde eine andere als die gemäß Protokoll vorgesehene Therapie gegen die zu behandelnde Erkrankung begonnen, konnten die Ansprechdaten nach dem Startdatum einer solchen Therapie zensiert werden. Da jedoch einige Therapien gegen die zugrundeliegende Erkrankung gemäß Protokoll erlaubt waren, wurden in der primären Analyse der mit der Erkrankungsbeurteilung zusammenhängenden Endpunkte keine dieser Therapien für die Zensierungsregel berücksichtigt. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Ansprechdaten nach Beginn solcher Therapien zensiert; eine solche Analyse wurde für die Endpunkte einschließlich ORR, DOR und PFS auf Grundlage des FAS durchgeführt.</p> <p>Tabelle 4-125: Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten (1 bezeichnet den höchsten Rang)</p> <table border="1" data-bbox="600 1182 1391 1877"> <thead> <tr> <th data-bbox="600 1182 906 1249">Modalität</th> <th data-bbox="911 1182 1098 1249">Priorität für Nicht-Virämie</th> <th data-bbox="1102 1182 1391 1249">Priorität für Virämie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1256 906 1294">Biopsie</td> <td data-bbox="911 1256 1098 1294">1</td> <td data-bbox="1102 1256 1391 1294">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1301 906 1339">Pathologie</td> <td data-bbox="911 1301 1098 1339">1</td> <td data-bbox="1102 1301 1391 1339">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1346 906 1384">Knochenmark</td> <td data-bbox="911 1346 1098 1384">1</td> <td data-bbox="1102 1346 1391 1384">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1391 906 1429">PET</td> <td data-bbox="911 1391 1098 1429">2</td> <td data-bbox="1102 1391 1391 1429">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1435 906 1473">PET-Scan</td> <td data-bbox="911 1435 1098 1473">2</td> <td data-bbox="1102 1435 1391 1473">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1480 906 1518">PET/CT-Scan</td> <td data-bbox="911 1480 1098 1518">2</td> <td data-bbox="1102 1480 1391 1518">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1525 906 1563">CT-Scan</td> <td data-bbox="911 1525 1098 1563">2</td> <td data-bbox="1102 1525 1391 1563">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1570 906 1608">MRI</td> <td data-bbox="911 1570 1098 1608">2</td> <td data-bbox="1102 1570 1391 1608">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1615 906 1653">Ultraschall</td> <td data-bbox="911 1615 1098 1653">3</td> <td data-bbox="1102 1615 1391 1653">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1659 906 1697">Thallium-Scan</td> <td data-bbox="911 1659 1098 1697">4</td> <td data-bbox="1102 1659 1391 1697">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1704 906 1742">Körperliche Untersuchung</td> <td data-bbox="911 1704 1098 1742">4</td> <td data-bbox="1102 1704 1391 1742">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1749 906 1787">Blut</td> <td data-bbox="911 1749 1098 1787">4</td> <td data-bbox="1102 1749 1391 1787">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1794 906 1832">Klinische Labortests</td> <td data-bbox="911 1794 1098 1832">4</td> <td data-bbox="1102 1794 1391 1832">4</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="600 1839 1391 1877">Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="600 1928 959 1957"><u>Analyse der primären Endpunkte</u></p> <p data-bbox="600 1964 1399 1991">Der primäre Endpunkt ORR und das entsprechende 95 %-</p>	Modalität	Priorität für Nicht-Virämie	Priorität für Virämie	Biopsie	1	1	Pathologie	1	1	Knochenmark	1	1	PET	2	2	PET-Scan	2	2	PET/CT-Scan	2	2	CT-Scan	2	2	MRI	2	2	Ultraschall	3	3	Thallium-Scan	4	4	Körperliche Untersuchung	4	4	Blut	4	1	Klinische Labortests	4	4	Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		
Modalität	Priorität für Nicht-Virämie	Priorität für Virämie																																													
Biopsie	1	1																																													
Pathologie	1	1																																													
Knochenmark	1	1																																													
PET	2	2																																													
PET-Scan	2	2																																													
PET/CT-Scan	2	2																																													
CT-Scan	2	2																																													
MRI	2	2																																													
Ultraschall	3	3																																													
Thallium-Scan	4	4																																													
Körperliche Untersuchung	4	4																																													
Blut	4	1																																													
Klinische Labortests	4	4																																													
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.																																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfidenzintervall (KI) wurde gemäß den spezifizierten Kohorten und kombinierten Kohorten berichtet. Der primäre Endpunkt ORR war der Anteil an Patienten, die ein CR oder PR im Verlauf der Studie erreichten.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse zur ORR wurde unter Ausschluss der Ansprechdaten nach Beginn jeglicher vom Protokoll abweichender, gegen die zugrundeliegende Erkrankung gerichteter Therapien durchgeführt.</p> <p>Die explorative Analyse zum ORR wurde basierend auf den Ansprechdaten vor dem ersten Restriktionswechsel durch-geführt.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die vorzeitig aus der Beobachtung ausfielen (<i>Lost-to-follow-up</i>) oder noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie am Leben waren, zensiert. Alle Daten, einschließlich der während der Nachbeobachtung erhobenen, falls solche vorlagen, wurden zusammengefasst.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>Die Analyse zum ORR und OS wurden für die folgenden Subgruppen wiederholt.</p> <p>Einige der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen konnten für die folgenden Subgruppen innerhalb des FAS wiederholt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<16 vs. ≥16 Jahre, <18 vs. ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (weiß, andere Ethnien, unbekannt oder fehlend) <p>Andere Subgruppen konnten in Abhängigkeit der Datenverfügbarkeit in die Analyse eingeschlossen werden.</p>
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patientenverteilung</p> <p>Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 36.</p> <p>Insgesamt brachen 66 der 87 eingeschlossenen Patienten (75,9 %) die Teilnahme an der Studie ab; die häufigsten Gründe für Abbruch waren die Entscheidung des Prüfarztes (29 Patienten [33,3 %]) und Tod (22 Patienten [25,3 %]). In den HCT/SOT-PTLD-Kohorten (PTLD) brachen 21 der 35 Patienten (60,0 %) die Teilnahme an der Studie ab; der Hauptgrund für vorzeitigen Abbruch war Tod (9 Patienten [25,7 %]).</p> <p>Protokollabweichungen</p> <p>Vom Zeitpunkt des Studienbeginns (2011) bis zur Übernahme der IND (<i>Investigational New Drug Application</i>) (2015) durch Atara wurden wichtige Abweichungen vom Protokoll während der seitens des Prüfarztes gesponserten Studie nicht definiert und festgestellt. Von 2015 bis zum Abschluss der Studie sowie bei Überprüfung der Daten, die während des vom Prüfarzt gesponserten Teils der Studie erhoben worden waren, wurden keine wichtigen Abweichungen vom Protokoll festgestellt.</p>
13	Rekrutierung	<p>Studienzeitraum</p> <p>Datum des Einschlusses des ersten Patienten 20. Dezember 2011</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Datum, an dem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte 1. März 2018 Berichtszeitraum Beginn der Datenerhebung für die Studie: 20. Dezember 2011 Datum des Studienabschlusses: 20. Juli 2019
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a AID, PID, VIR, LMS, LYM, NPC und OST

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 36: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie 11-130 [4]

95-024

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie 95-024 – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Hintergrund und Rational der Studie</p> <p>Die Technologie der adoptiven T-Zell-Therapie wurde vom <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> zu einer Zeit entwickelt, als es nur begrenzte Optionen zur Behandlung von Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten Malignomen und Erkrankungen gab, wie z. B. der EBV⁺ posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD), primären Immundefizienz (PID)-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (LPD), des Nasopharynx-Karzinoms (NPC) und der EBV⁺ Virämie.</p> <p>Ziel der Studie war die Bewertung des therapeutischen Ansprechens und des Sicherheitsprofils von EBV-CTL sowie der Aufbau einer Zellbank mit fertig verfügbaren Zellen zur Anwendung in der adoptiven Therapie. Das Erreichen dieser Ziele könnte den Einschränkungen (die mit von Transplantatspender-stammenden EBV-CTL verbunden sind) zur breiten Anwendung von EBV-CTL in der adoptiven Immuntherapie von EBV-assoziierten Erkrankungen vorbeugen. Ohne die Anwendung von Zelllinien Dritter zählen zu den Einschränkungen logistische Schwierigkeiten bei der Beschaffung benötigter Spenderblutproben und die unverhältnismäßig lange Zeit, die zur Herstellung und Isolierung von EBV-CTL in der für eine effektive Behandlung erforderlichen Menge benötigt wird.</p> <p>Die Firma <i>Atara Biotherapeutics Inc.</i> lizenzierte 2015 die Technologie der allogenen EBV-CTL vom <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> ein und bezeichnete das Zellprodukt als Tabelecleucel. Tabelecleucel wird als allogene T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen im Rahmen mehrerer, von <i>ATARA</i> gesponserten klinischen Studien entwickelt.</p> <p>Methodik</p> <p>Diese Phase-I/II-Studie diente zur Behandlung von Patienten mit EBV⁺ LPD oder Malignomen. Jeder Patient, der zur Teilnahme an dieser Studie einwilligte, wurde mit Tabelecleucel, von einem Transplantatspender-stammenden HLA-kompatiblen EBV-CTL und/oder autologen EBV-CTL behandelt. Alle mit EBV-CTL behandelten Patienten wurden in zwei Patientengruppen stratifiziert, wobei die Patienten in beiden Gruppen mehrere Behandlungszyklen erhielten. In jedem Zyklus von 3-wöchiger Dauer erhielten die Patienten Infusionen mit EBV-CTL in einer bestimmten Dosierung an den Tagen 1, 8 und 15 (± 3 d); diese Zeitpunkte wurden im klinischen Studienprotokoll ursprünglich als Tage 0, 7 und 14 bezeichnet, wurden jedoch zum Zweck der statistischen Analyse angepasst. Die Dosen sollten im Falle einer schweren infusionsbedingten Toxizität ausgesetzt werden. Basierend auf dem erwarteten Risiko einer Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD) infolge der EBV-CTL-Infusion wurden die Patienten gemäß den folgenden zwei Gruppen stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Patienten mit hohem GvHD-Risiko, welche Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HCT), schwerer kongenitaler Immundefizienz oder antineoplastischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamenten-induzierter Immundefizienz einschloss;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 2: Patienten mit geringem GvHD-Risiko, welche Patienten mit solider Organtransplantation (SOT) sowie mit erworbener Immunschwäche-Erkrankung (AIDS) und EBV-assoziierten Malignomen einschloss. <p>Im Phase-II-Teil der Studie erhielten die Patienten der Gruppe 1 an den Tagen 1, 8 und 15 (± 3 d) intravenöse Infusionen mit EBV-CTL in einer Dosis von 1×10^6 Zellen/kg Körpergewicht. Nach der 3. Dosis wurden die Patienten für mindestens drei Wochen beobachtet. Wurde lediglich eine Toxizität Grad 0-2 beobachtet und hatte sich sowohl keine GvHD entwickelt oder verschlimmert als auch kein signifikantes Fortschreiten des EBV-Lymphoms eingestellt, so wurden diese Patienten mit einem 2. Zyklus über 3-wöchentliche Infusionen mit EBV-CTL in gleicher Dosierung behandelt. Erreichte ein Patient hingegen ein Teilsprechen (PR) oder ein vollständiges Ansprechen (CR) des EBV-Lymphoms, so wurde der 2. Zyklus über 3-wöchentliche Infusionen wahlweise ausgesetzt. Wurde nach weiteren 3 Wochen nur eine Toxizität Grad 0-2 beobachtet und hatte sich keine GvHD entwickelt oder verschlimmert sowie kein signifikantes Fortschreiten des EBV-Lymphoms eingestellt, so wurden diese Patienten mit weiteren Zyklen wöchentlicher Infusionen mit EBV-CTL in gleicher Dosierung behandelt.</p> <p>Für Patienten in Gruppe 2 handelte es sich um eine fortlaufende Phase--Studie zur Bestimmung der maximal verträglichen Dosis von EBV-CTL zur Behandlung von EBV⁺ Lymphomen. Das erste Set an Patienten in Gruppe 2 wurde mit der gleichen Dosis, dem gleichen Dosierungsschema und dem gleichen Beobachtungszeitraum behandelt wie die Patienten in Gruppe 1. Für die Patienten in Gruppe 2 waren zwei zusätzliche EBV-CTL-Dosisstufen (2×10^6 und 5×10^6 Zellen/kg Körpergewicht) geplant. Die Entscheidungen über die Dosiseskulation sollte am Ende eines jeden Behandlungszyklus auf Grundlage des Grades an Toxizität, der GvHD und des erfassten Ansprechens der Erkrankung getroffen werden. Da von den Transplantat Spendern nur Dosen von 1×10^6 Zellen/kg Körpergewicht konsistent und zeitnah generiert werden konnten, wurde die gemäß Protokoll vorgesehene Dosiseskulation nicht abgeschlossen und die Daten zur dosislimitierenden Toxizität wurden nicht zusammengefasst.</p>
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	Eignungskriterien Jeder immungeschwächte Patient mit einer pathologisch dokumentierten EBV-Antigen-positiven LPD, einem Lymphom oder anderem EBV-assoziierten Malignom, der einen HLA-kompatiblen oder in mindestens zwei HLA-Allelen übereinstimmenden EBV ⁺ immunkompetenten normalen Spender hatte, welcher zum Spenden von Lymphozyten bereit war, war für diese Behandlungsstudie geeignet. Patienten, die nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCT) von einem verwandten oder unverwandten Spender eine EBV-LPD entwickelten, kamen für eine adoptive Therapie mit EBV-spezifischen T-Zellen in Frage, die aus Blutlymphozyten des HCT-Spenders gewonnen wurden. War der Spender EBV-seronegativ (EBV-) oder nicht verfügbar (z. B. im Fall einer Nabelschnurbluttransplantation), konnten EBV-spezifische T-Zellen verwendet werden, die von einem normalen EBV ⁺ verwandten oder nicht-verwandten Spender stammten, bei dem mindestens zwei HLA-Allele übereinstimmten. Darüber hinaus waren schwer immungeschwächte Patienten, die EBV-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DNA-Spiegel in mononuklearen Zellen des peripheren Blutes von mehr als 500 Kopien/μl DNA entwickelten und daher ein hohes Risiko für die Entwicklung einer EBV LPD hatten, geeignet für den Erhalt EBV-spezifischer T-Zellen, die in vitro aus dem Blut eines geeigneten HLA-übereinstimmenden oder zumindest teilweise EBV⁺ immunkompetenten Spenders oder, bei Empfängern von Knochenmarktransplantaten, von einem unverwandten Knochenmarkspender gewonnen wurden.</p> <p>Es war zu erwarten, dass fünf Patiententypen, die von EBV-assoziierten Lymphomen oder LPD betroffen waren, überwiesen würden und zur Teilnahme an dieser Studie einwilligten. Diese waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten, die nach einer allogenen Knochenmarktransplantation EBV-Lymphome oder LPD entwickelten oder bei denen ein entsprechendes Risiko bestand. In diesen Fällen wurde der Knochenmarkspender - insofern EBV⁺ - als Spender von EBV-spezifischen T-Zellen für die adoptive Immuntherapie verwendet, da die EBV-LPD fast ausnahmslos von diesem Knochenmarkspender stammten. War der HCT-Spender jedoch EBV- oder stand nicht zur Verfügung (z. B. im Fall einer Nabelschnurbluttransplantation), war der Patient ein Kandidat für EBV-spezifische T-Zellen, die von einem EBV⁺ Drittpender stammten und in der Zellbank des <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> für kryokonservierte Immun-T-Zellen für die adoptive Zelltherapie hergestellt und gelagert wurden. Bei diesen Patienten wurden die zu verwendenden T-Zellen eines Drittspenders in erster Linie auf Basis der Übereinstimmung von zwei HLA-Allelen ausgewählt, die der Transplantatspender und der Empfänger gemeinsam hatten. Vorrangig genutzt wurden jedoch T-Zellen teils mit den HLA-Allelen des Transplantatspenders übereinstimmend und mittels dieser restringiert, da EBV⁺-Lymphome bei HCT-Empfängern in der Regel (aber nicht immer) von den Zellen des Transplantatspenders stammen. 2) Patienten, die nach einer allogenen Organtransplantation EBV-Lymphome oder LPD entwickelten oder bei denen ein entsprechendes Risiko bestand. In diesen Fällen konnte das Lymphom entweder vom Spender oder Empfänger stammen. War der Ursprung des Lymphoms bekannt, wurden EBV-spezifische T-Zellen von einem EBV⁺ normalen Spender vermehrt, der in mindestens zwei HLA-Allelen mit dem EBV-Lymphom übereinstimmte. War der Ursprung des Lymphoms nicht bekannt, wurden T-Zellen verwendet, die teils mit dem Transplantatempfänger übereinstimmen, da diese Lymphome in der Regel vom Spender abstammen. Bei diesem Ansatz der Spenderauswahl wurde erwartet, dass die von solchen Spendern vermehrten EBV-spezifischen, HLA-beschränkten zytotoxischen T-Zellen in der Lage sein würden, Lymphomzellen zu erkennen und abzutöten, die EBV-Antigene im Rahmen einer geeigneten HLA-Restriktion präsentieren. 3) AIDS-Patienten, die EBV-Lymphome entwickelten oder eine LPD infolge der durch das HIV verursachten schweren erworbenen Immunschwäche. Im Fall dieser Patienten wurden normale, EBV⁺ verwandte Spender, die vorzugsweise HLA-kompatibel waren, oder - falls ein kompatibler verwandter Spender nicht verfügbar war - in mindestens zwei HLA-Allelen übereinstimmten als Quelle für vermehrte EBV-spezifische T-Zellen eingesetzt. 4) Patienten, die EBV-Lymphome oder LPD infolge tiefgreifender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Immundefekte entwickelten, die mit einem kongenitalen Immundefizit einhergingen oder als Folge einer antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie erworben wurden. Für diese Patienten wurde ein normaler, EBV⁺ HLA-kompatibler Verwandter oder - falls kein kompatibler Spender zur Verfügung stand - ein EBV⁺ normaler Spender eingesetzt, der in mindestens zwei HLA-Allelen übereinstimmte, wie für AIDS-Patienten beschrieben.</p> <p>5) Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten ohne vorbestehende Immundefizienz entwickelten, einschließlich: EBV⁺ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Erkrankung, EBV⁺ NPC, EBV⁺ hämophagozytische Lymphohistiozytose oder EBV⁺ LMS. Es wurden normale, EBV-spezifische T-Zellen von EBV⁺ Drittspendern verwendet, die in mindestens zwei HLA-Allelen mit dem Patienten kompatibel waren. Die Auswahl von T-Zellen, von denen bekannt war, dass sie durch ein gemeinsames HLA-Allel des Patienten restringiert waren, hatte dabei Vorrang.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Die folgenden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen:</p> <p>a) Moribunde Patienten, die aufgrund einer nicht mit einem Lymphom assoziierten Herz-, Nieren-, Leber-, Lungen- oder neurologischen Funktionsstörungen wahrscheinlich die erforderlichen 6-8 Wochen zur in vitro-Generierung und Vermehrung der EBV-spezifischen T-Zellen zur Anwendung als Therapie und die anschließenden drei Wochen, die für eine erste Beurteilung der Effekte von Infusionen mit EBV-spezifischen T-Zellen erforderlich sind, nicht überlebt hätten.</p> <p>b) Eine Schwangerschaft stellte keine Kontraindikation für die Infusion von EBV-spezifischen T-Zellen dar.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlung mit EBV-spezifischen T-Zellen</p> <p>Jeder Patient, der seine Zustimmung zur Teilnahme an dieser Phase I/II-Studie erteilte, wurde mit in vitro vermehrten EBV-spezifischen T-Zellen behandelt. Die Patienten wurden eingangs in zwei Gruppen eingeteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 setzte sich aus Empfängern von Knochenmarkstransplantaten und Patienten mit schwerer kongenitaler oder durch antineoplastische Medikamente induzierter Immundefizienz zusammen, bei denen eine dauerhafte Transplantation wahrscheinlich war und daher ein Risiko für GvHD bestand. • Gruppe 2 setzte sich zusammen aus Empfängern von Organtransplantaten, AIDS-Patienten und Patienten, die andere EBV-assoziierte Malignitäten entwickelten. Diese Patienten werden die infundierten T-Zellen fast ausnahmslos abstoßen und hatten daher ein sehr geringes Risiko für eine GvHD. <p>Patienten der Gruppe 1 erhielten jeweils einen Zyklus von 3-wöchiger Dauer mit Infusionen aus EBV-spezifischen T-Zellen, die an den Tagen 0, 7 und 14 (± 3 d) verabreicht wurden und im Fall schwerer infusionsbedingter Toxizität ausgesetzt werden konnten. In jeder wöchentlichen Dosis erhielt der Empfänger 1×10^6 T-Zellen/kg Körpergewicht aus der EBV-spezifischen T-Zelllinie des Spenders zur Verfügung. Nach der 3. Dosis wurden die Patienten für mindestens 3 Wochen beobachtet. Wurde nach 3 Wochen nur eine Toxizität Grad 0-2 beobachtet und hatte sich keine GvHD entwickelt oder verschlimmert sowie kein signifikantes Fortschreiten des EBV-Lymphoms eingestellt,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>so konnten diese Patienten mit einem 2. Zyklus an 3-wöchentlichen Infusionen EBV-spezifischer T-Zellen in der gleichen Dosierung behandelt werden. Hatte der Patient hingegen bereits ein PR oder CR des EBV-Lymphoms erreicht, konnte der 2. Zyklus mit 3-wöchentlichen Infusionen wahlweise ausgesetzt werden. Wurde nach weiteren 3 Wochen nur eine Toxizität Grad 0-2 beobachtet und hatte sich keine GVHD entwickelt oder verschlimmert sowie kein signifikantes Fortschreiten des EBV-Lymphoms eingestellt, konnten diese Patienten mit weiteren Zyklen wöchentlicher Infusionen von EBV-spezifischen T-Zellen in der gleichen Dosierung behandelt werden.</p> <p>Der erste Kader von 3-6 Patienten in Gruppe 2 erhielt zunächst intravenöse Infusionen von 10^6 EBV-spezifischen T-Zellen/kg an den Tagen 0, 7 und 14 (± 3 d). Die Dosen konnten im Falle schwerer infusionsbedingter Toxizität ausgesetzt werden. Sie wurden dann 3 Wochen lang beobachtet und auf Toxizität und Regression des EBV-Lymphoms hin bewertet. Wurde zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf dieser Infusionen eine Toxizität Grad 3-4 beobachtet, so wurden keine weiteren Zelldosen verabreicht. Wurde jedoch während dieses 3-wöchigen Beobachtungszeitraums keine schwerwiegende Toxizität beobachtet, konnten Patienten der Gruppe 2, die wahrscheinlich nur vorübergehend mit diesen Zellen transplantiert wurden, mit einem 2. Zyklus von 3-wöchentlichen Infusionen mit EBV-spezifischen T-Zellen in der gleichen Dosis von 10^6 EBV-spezifischen T-Zellen/kg/Dosis behandelt werden. Wurde eine Toxizität Grad 0-2 festgestellt und keine signifikante Progression beobachtet, konnten diese Patienten mit weiteren Zyklen wöchentlicher Infusionen an EBV-spezifischen T-Zellen in einer Dosis von 10^6 T-Zellen/kg/Dosis behandelt werden, gefolgt von einem 3-wöchigen Beobachtungszeitraum. Am Ende dieses 3-wöchigen Zeitraums wurde das Gesamtansprechen bewertet.</p> <p>Die 2. Gruppe aus drei Patienten in Gruppe 2 erhielt das gleiche Schema intravenöser Infusionen mit EBV-spezifischen T-Zellen, aber die Anfangsdosis wurde auf 2×10^6 EBV-spezifische T-Zellen/kg an den Tagen 0, 7 und 14 (± 3 d) erhöht, mit 2. Zyklen verabreicht in der gleichen Dosis von 2×10^6/kg basierend auf den gleichen Kriterien des Ansprechens, der Toxizität und der GvHD wie im Fall der ersten sechs Patienten. Das vorläufige Ansprechen und das Gesamtansprechen wurden nach denselben Kriterien bewertet.</p> <p>Die 3. Gruppe aus drei Patienten in Gruppe 2 erhielt wieder das gleiche Schema intravenöser Infusionen mit EBV-spezifischen T-Zellen, aber die Anfangsdosis wurde auf 5×10^6 EBV-spezifische T-Zellen/kg erhöht, wobei weitere Zyklen mit den gleichen 5×10^6 EBV-spezifischen T-Zellen/kg verabreicht wurden basierend auf den gleichen Kriterien für Ansprechen, Toxizität und GvHD wie im Fall der ersten sechs Patienten. Auch hier wurden das vorläufige Ansprechen und das Gesamtansprechen anhand derselben Kriterien wie im Fall der ersten Patientengruppe bewertet.</p> <p>Erste veröffentlichte Studien, in denen in vitro-generierte virusspezifische T-Zellen für die adoptive Immuntherapie oder Prophylaxe gegen das Zytomegalovirus oder EBV verwendet wurden, deuten darauf hin, dass die mit T-Zell-Infusionen-assoziierte Toxizität minimal sein wird. Aufgrund der in vitro-Selektion von gegen EBV-reaktiven T-Zellen dürfte die Häufigkeit alloreaktiver T-Zellen, die eine GvHD oder - bei Empfängern von allogenen Organtransplantaten - eine Abstoßungsreaktion auslösen können, ebenfalls äußerst gering sein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dennoch muss das Risiko der Förderung einer GvHD bei Empfängern von Knochenmark-Allotransplantaten als erheblich angesehen werden, da diese Patienten bereits mit Spendermark und lymphoiden Vorläuferzellen transplantiert wurden. Andererseits behalten AIDS-Patienten und Empfänger von Organtransplantaten selbst bei extremer virus- oder medikamenteninduzierter Immunsuppression die Fähigkeit, fremde hämatopoetische Zellen abzustößt und keine GvHD zu entwickeln, selbst wenn sie wiederholt mit unbestrahltem Blut transfundiert wurden. Daher ist bei diesen Patienten der Gruppe 2 davon auszugehen, dass ein geringes Risiko für eine GvHD besteht, selbst wenn eine erhebliche Anzahl alloreaktiver T-Zellen im EBV-spezifischen T-Zell-Inokulum transfundiert wird.</p> <p>Es ist zu beachten, dass für alle Gruppen eine Variabilität von ± 20 % der Gesamtzelldosis zulässig war. Wurde zusätzlich die geplante Dosis an EBV-Peptid-sensibilisierten T-Zellen nicht erreicht, die erzeugten Zellen wiesen jedoch die erforderliche EBV-spezifische zytotoxische Aktivität auf und erfüllten alle anderen Freigabekriterien, oder falls nicht genügend Zeit verstrichen war, um die dosislimitierende Toxizität in der aktuellen Dosisstufe zu bewerten, konnte das T-Zell-Produkt gemäß <i>Compassionate Use</i> in einer der im Protokoll angegebenen niedrigeren Dosen verabreicht werden.</p>
5	Studienziel	<p>Studienziele</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Gemäß dem klinischen Studienprotokoll bestand das primäre Ziel dieser Studie darin, in einer Phase-I/II-Dosis-Eskalationsstudie sowohl die Toxizitäten als auch das therapeutische Potenzial der adoptiven Immuntherapie mit in vitro-vermehrten, von Dritten stammenden EBV-CTL in mindestens zwei übereinstimmenden HLA-Allelen, HLA-kompatiblen EBV-CTL von Transplantatspendern und/oder autologen EBV-CTL zur Behandlung von EBV-induzierten Lymphomen oder anderen EBV-assoziierten Erkrankungen bei schwer immungeschwächten Patienten und Organtransplantat-Empfängern, die ein hohes Risiko für diese Komplikation aufwiesen, zu untersuchen und eine einzelne ausgewählte Dosisstufe abzuschließen.</p> <p>Die Phase-II-Erweiterung dieser Studie zielte darauf ab, die Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines CR von EBV-Lymphomen unter EBV-CTL-Therapie bei allogenen HCT-Empfängern und immundefizienten Patienten zu ermitteln.</p> <p>(Anmerkung: Der Begriff „EBV-CTL“ bezieht sich hier auf alle drei oben genannten Studienbehandlungen, insofern nicht anders angegeben).</p> <p>Sekundäre Studienziele gemäß klinischem Studienprotokoll:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der in vivo-Bioverteilung, Expansion und Dauer des Engraftments aufeinanderfolgender Dosen EBV-reaktiver Lymphozyten bei immungeschwächten, histokompatiblen oder HLA-Haplotyp-übereinstimmenden Empfängern, die an EBV-assoziierten LPD leiden, und Korrelation dieser Ergebnisse mit den T-Zell-Populationen erkrankter Empfänger, dem allgemeinen Immunstatus und der Fähigkeit, eine allo-spezifische Anti-Spender-Reaktion zu entwickeln. 2. Bestimmung der Inzidenz, Kinetik und Nachhaltigkeit des pathologischen und/oder klinischen Ansprechens von EBV-induzierten Lymphomen auf die Behandlung mit Infusionen von EBV-CTL, die von histokompatiblen EBV⁺ verwandten Spendern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>stammten.</p> <p>Studienendpunkte</p> <p>Ziel dieser Studie war die Prüfung der klinischen Wirksamkeit von Tabelecleucel zur Behandlung von EBV-assoziierten Malignitäten und Erkrankungen gemessen mittels klinischen und radiologischen Ansprechens. Die mit dem Ansprechen verbundene Wirksamkeit wurde im statistischen Analyseplan (SAP) definiert und basierte auf den gemäß Protokoll definierten Zielen.</p> <p>Die Erkrankungsbeurteilungen wurden seitens des Prüfarztes vorgenommen. Alle mit dem Ansprechen-assoziierten Endpunkte basierten ebenfalls auf den Bewertungen der Erkrankung durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR), die als Anteil an Patienten definiert war, die während der Studie ein CR oder PR erreichten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS): Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Datum des Todes aus jeglicher Ursache. • Dauer des Ansprechens (DOR): Die DOR wurde vom Zeitpunkt des ersten Ansprechens bis zur dokumentierten Progression nach dem letzten Ansprechen oder Tod aus jeglicher Ursache ermittelt. • Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, welches zuerst eintrat: (1) Progression nach dem letzten besten Ansprechen oder (2) Tod aus jeglicher Ursache. • Dauerhafte Ansprechrate (DRR): Eine DOR >6 Monate wurde als dauerhaftes Ansprechen erachtet und die DRR war definiert als Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen. • Zeit bis zur Progression (TTP): Die TTP war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zur Progression nach letztem Ansprechen. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die TTR war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Datum des Ansprechens (PR oder CR, je nachdem, welches zuerst eintrat).
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahl</p> <p>Die ursprüngliche Rationale für die Stichprobengröße dieser Studie war die folgende: Für Patienten der Gruppe 1 sollte der Phase-II-Teil der Studie mindestens 20 und höchstens 47 Patienten unter Verwendung eines 2-stufigen Simon-Designs umfassen. Der Einschluss von 20 Patienten war in der ersten Phase der Studie erforderlich. Erreichten 8 oder mehr Patienten ein CR, konnten 27 weitere Patienten für eine Gesamtzahl von 47 Patienten aufgenommen werden. Erreichten mindestens 20 Patienten ein CR, so wurde dieses Therapieregime zur weiteren Bewertung empfohlen. Dieses Design hatte eine Power von 90 %, um zwischen einem CR von 35 % und 55 % mit einem Typ-I-Fehler von 10 % zu unterscheiden.</p> <p>Interimsanalyse und Richtlinien zum vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Es war keine offizielle Interimsanalyse geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
8	Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Randomisierung Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.																		
9	Verblindung	Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.																		
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.																		
11	Statistische Methoden	<p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden alle Beurteilungsdaten zum Ansprechen eingeschlossen, unabhängig davon, wie viele Restriktionswechsel die Patienten hatten.</p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden nach Kohorten und den kombinierten Kohorten durchgeführt.</p> <p><u>Patientenkohorten</u></p> <p>Die Analysekohorten wurden auf Grundlage des Erkrankungshintergrunds der Patienten, der vorherigen EBV⁺ Therapie und der Quelle der erhaltenen Studienbehandlung definiert. Die Kohortendefinitionen sind in Tabelle 4-127 aufgeführt. Bezüglich der vorherigen Therapie der EBV⁺ Erkrankung wurden die Patienten, für die Daten über eine vorherige Rituximab-Therapie vorlagen, der entsprechenden Rituximab-Kohorte für rückfällige und/oder therapieresistente (R/R) Patienten zugeordnet; Patienten, für die keine Daten über eine vorherige Rituximab-Therapie vorlagen, wurden der Rituximab-naiven Kohorte zugeordnet.</p> <p>Alle Analysen wurden nach den im SAP definierten Kohorten und kombinierten Kohorten dargestellt, nicht nach den im Protokoll definierten Gruppen. Die für die Analyse zu verwendenden Kohorten hingen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Tabelle 4-127: Patientenkohorten 95-024</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr. der Kohorte</th> <th>Name der Kohorte</th> <th>Patienten in Studie eingeschlossen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Tabelecleucel HCT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Tabelecleucel HCT EBV⁺ PTLD Rituximab naïve</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Tabelecleucel SOT EBV⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tabelecleucel AID LPD</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table>	Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	Patienten in Studie eingeschlossen	1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja	2	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	ja	3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	nein	4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja	5	Tabelecleucel AID LPD	ja
Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	Patienten in Studie eingeschlossen																		
1	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja																		
2	Tabelecleucel HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	ja																		
3	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	nein																		
4	Tabelecleucel SOT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja																		
5	Tabelecleucel AID LPD	ja																		

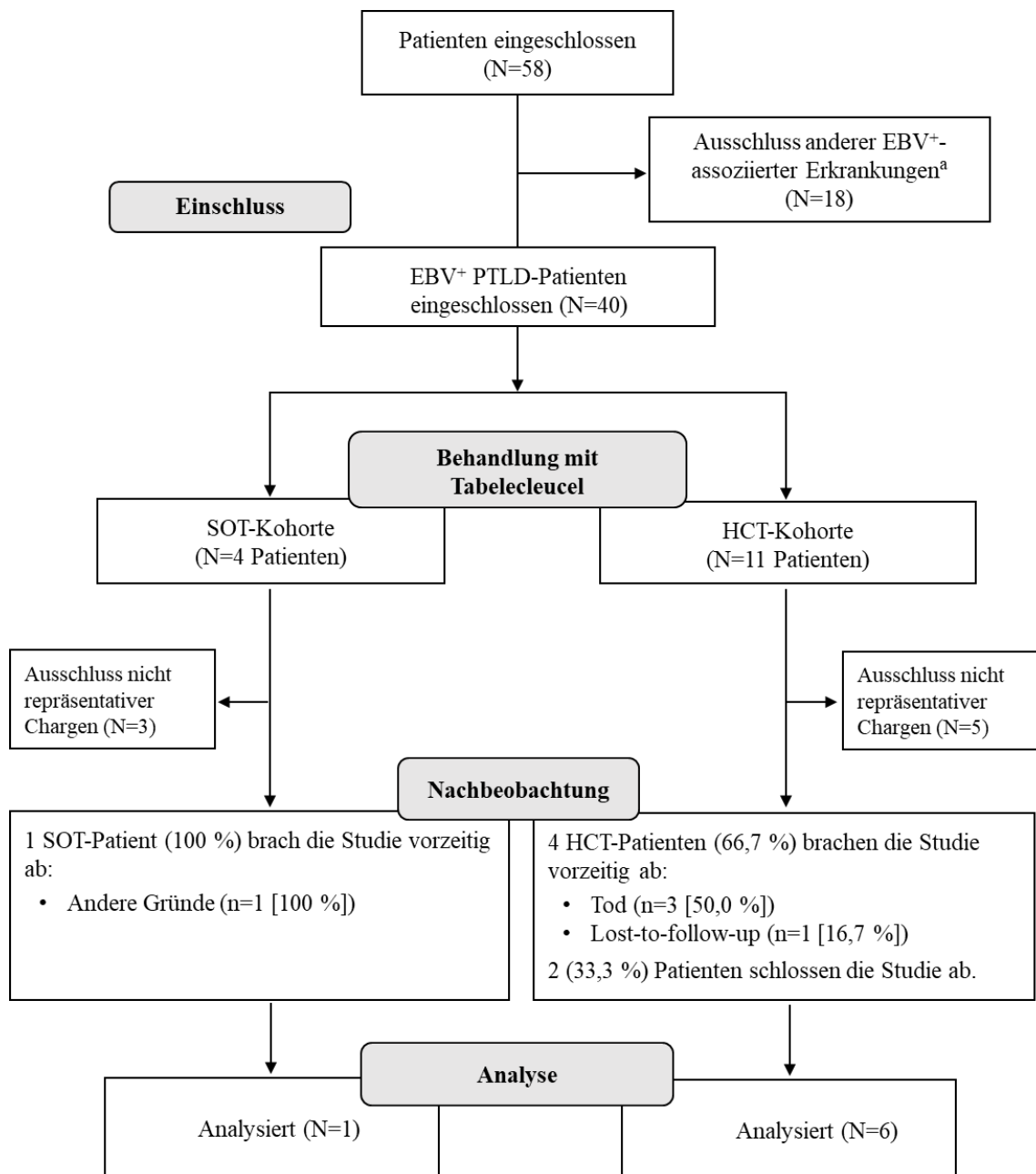
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		6	Tabelecleucel PID LPD	ja
		7	Tabelecleucel Lymphom	nein
		31	Tabelecleucel Leiomyosarkom	ja
		32	Tabelecleucel NPC	ja
		61	Tabelecleucel andere solide Tumore	nein
		71	Tabelecleucel Virämie	nein
		101	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD R/R Rituximab	ja
		102	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) HCT EBV ⁺ PTLD Rituximab naïve	ja
		103	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) SOT EBV ⁺ PTLD	ja
		106	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) PID LPD	ja
		107	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Lymphom	ja
		171	EBV-CTL (Transplantat vom Spender) Virämie	ja
		201	Autolog	ja
		<p>Die seitens der Prüferärzte unabhängig von den Modalitäten durchgeführten Beurteilungen der Erkrankung wurden zu einem einzigen Bewertungszeitpunkt zusammengefasst, wenn der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Erkrankungsbeurteilungen ≤ 14 Tage betrug. Diese Bündelung wurde für denselben Bewertungszeitpunkt fortgesetzt, bis der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen der Erkrankung 14 Tage überschritt.</p> <p>Die Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten ist in Tabelle 4-128 angegeben. Gab es mehrere Beurteilungen mit derselben Modalität für denselben Beurteilungszeitpunkt, so wurde die schlechteste/schlechtere Beurteilung (von der besten zur schlechtesten in der Reihenfolge nicht beurteilbar, CR, PR, stabile Erkrankung und Progression der Erkrankung [PD]) für diese Modalität ausgewählt. Gab es für eine Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt Beurteilungen auf Basis mehrerer Modalitäten, so wurde das Gesamtansprechen zur Beurteilung zu diesem Zeitpunkt anhand der Rangfolge der in Tabelle 4-128 aufgeführten Modalitäten entschieden. Zum Beispiel wurde in einer Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt ein PR per Biopsie und ein CR in der körperlichen Untersuchung beurteilt. Die Beurteilung per Biopsie hatte für diesen Zeitpunkt Vorrang vor der Beurteilung durch die körperliche Untersuchung. Wurde in der Beurteilung zu einem Zeitpunkt eine PD als Ansprechen festgestellt, galt das früheste Beurteilungsdatum aller Beurteilungen der Erkrankung für diesen Zeitpunkt als Datum der PD. Wurden SD, PR oder CR als Ansprechen für eine Zeitbeurteilung bestimmt, galt das späteste Beurteilungsdatum unter allen Erkrankungsbeurteilungen für diesen Zeitpunkt als Datum des Ansprechens.</p> <p>Tabelle 4-128: Rangfolge der Beurteilungsmodalitäten (1 bezeichnet den höchsten Rang)</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Modalität	Priorität für Nicht-Virämie	Priorität für Virämie
		Biopsie	1	1
		Pathologie	1	1
		Knochenmark	1	1
		PET	2	2
		PET-Scan	2	2
		PET/CT-Scan	2	2
		CT-Scan	2	2
		MRT	2	2
		Ultraschall	3	3
		Thallium-Scan	4	4
		Körperliche Untersuchung	4	4
		Blut	4	1
		Klinische Laborwerte	4	4
		Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		
		<p>Wurde eine andere als die gemäß Protokoll vorgesehene Therapie gegen die zu behandelnde Erkrankung begonnen, konnten die Ansprechdaten nach dem Startdatum einer solchen Therapie zensiert werden. Da jedoch einige Therapien gegen die zugrundeliegende Erkrankung gemäß Protokoll erlaubt waren, wurden in der primären Analyse der mit der Erkrankungsbeurteilung zusammenhängenden Endpunkte keine dieser Therapien für die Zensierungsregel berücksichtigt. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Ansprechdaten nach Beginn solcher Therapien zensiert, und eine solche Analyse wurde für die Endpunkte einschließlich ORR, DOR und PFS auf Grundlage des FAS durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der primären Endpunkte</u></p> <p>Der primäre Endpunkt ORR und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde gemäß den spezifizierten Kohorten und kombinierten Kohorten berichtet. Der primäre Endpunkt ORR war der Anteil an Patienten, die ein CR oder PR im Verlauf der Studie erreichten.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse zur ORR wurde unter Ausschluss der Ansprechdaten nach Beginn jeglicher vom Protokoll abweichender, gegen die zugrundeliegende Erkrankung gerichteter Therapien durchgeführt.</p> <p>Die explorative Analyse zum ORR wurde basierend auf den Ansprechdaten vor dem ersten Restriktionswechsel durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die vorzeitig aus der Beobachtung ausfielen (<i>Lost-to-follow-up</i>) oder noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie am Leben waren, zensiert. Alle Daten, einschließlich der während der Nachbeobachtung</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhobenen, falls solche vorlagen, wurden zusammengefasst.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>Die Analyse zum ORR und OS wurden für die folgenden Subgruppen wiederholt.</p> <p>Einige der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen konnten für die folgenden Subgruppen innerhalb des FAS wiederholt werden, falls dies in Anbetracht der Patientenzahl in den Subgruppen plausibel war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<18 vs. ≥18 Jahre, <16 vs. ≥16 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (weiß, andere Ethnien, unbekannt oder fehlend) <p>Andere Subgruppen konnten in Abhängigkeit der Datenverfügbarkeit in die Analyse eingeschlossen werden.</p> <p>Handhabung fehlender Daten</p> <p>Im Allgemeinen wurden fehlende Daten nicht imputiert. Nur das Geburtsjahr wurde während der Studie erhoben. Um das Alter zu berechnen, wurde das Datum 1. Juli zur Imputation des Geburtstages und –monats verwendet.</p>
	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	<p>Patientenverteilung</p> <p>Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 37</p> <p>Insgesamt brachen 60,3 % der eingeschlossenen Patienten die Teilnahme an der Studie ab; die häufigsten Gründe für Abbruch waren Tod (37,9 %) und der vorzeitige Ausfall aus der Nachbeobachtung (<i>Lost-to-follow-up</i>; 8,6 %). In den HCT/SOT-PTLD-Kohorten (PTLD) schlossen 37,5 % der Patienten die Studie ab, wobei der häufigste Grund für einen vorzeitigen Abbruch Tod (45,0 %) war.</p> <p>Von den 25 eingeschlossenen Patienten, die mit Tabelecleucel behandelt wurden, brachen 60,0 % die Teilnahme an der Studie ab; die häufigsten Gründe für Abbruch waren Tod (28,0 %) und der vorzeitige Ausfall aus der Nachbeobachtung (<i>Lost-to-follow-up</i>; 16,0 %). In der PTLD-Kohorte brachen 60,0 % der Patienten die Teilnahme an der Studie ab; der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch war Tod (33,3 %).</p> <p>Protokollabweichungen</p> <p>Während des Prüfarzt-gesponserten Teils der Studie (von 1995 bis 2015) wurden Protokollabweichungen gemäß den Prozessen und Verfahren des <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Centers</i> zur Qualitätssicherung und -kontrolle überwacht.</p> <p>Nach Übertragung der IND an <i>ATARA</i> (von 2015 bis zum Abschluss der Studie) sowie durch Review der während des Prüfarzt-gesponserten Teils der Studie erhobenen Daten wurde eine wichtige Protokollabweichung festgestellt, die einen Patienten betraf, der seine Zustimmung zur Studienteilnahme auf einer älteren Version der Einwilligungserklärung erteilt hatte.</p>
13	Rekrutierung	<p>Studienzeitraum: 23 Jahre</p> <p>Einschluss des ersten Patienten: 24. März 1995</p> <p>Datum, an dem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte: 21. Mai 2018</p> <p>Berichtszeitraum</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beginn der Datenerhebung für die Studie: 24. März 1995 Datum des Studienabschlusses: 23. Juli 2019
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a AID, PID, VIR, LMS, LYM, und NPC

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 37: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie 95-024²³

²³ Ein Patient wurde in zwei verschiedene Kohorten aufgenommen (C-HCT und C-OTHERID). Dieser Proband wird in der Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden (n=58) nur einmal gezählt, da dieser Wert der Gesamtzahl der in dieser Studie behandelten Probanden entspricht.

ATA129-EAP-901

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-EAP-901–gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Klinische Rationale</p> <p>Atara entwickelt Tabelecleucel als T-Zell-Immuntherapie für verschiedene EBV-assoziierte Erkrankungen und Malignitäten. Bis zum 18. Juli 2019 wurden 194 Patienten in klinischen Studien mit Tabelecleucel behandelt, 36 Patienten wurden im Rahmen eines individuellen <i>Compassionate-Use</i> und 14 Patienten im Rahmen des <i>Expanded Access</i>-Programms behandelt. Das am weitesten fortgeschrittene klinische Programm für Tabelecleucel ist zur Behandlung rückfällig und/oder therapieresistenter (R/R) EBV-assoziiierter PTLD nach allogener Stammzelltransplantation (HCT) oder Organtransplantation (SOT), einer Patientengruppe mit erheblich ungedecktem therapeutischem Bedarf. Die Wirksamkeit von Tabelecleucel wird anhand von drei Studien bewertet, in denen jeweils Patienten mit R/R EBV⁺ PTLD eingeschlossen werden. Die bisherigen Ergebnisse bei Patienten mit EBV⁺ PTLD, die Tabelecleucel als Zweitlinientherapie erhielten, zeigen bislang klinisch bedeutsame Ansprechraten und Gesamtüberleben sowie ein günstiges Sicherheitsprofil (siehe Prüfarztbroschüre zu Tabelecleucel). Auf Grundlage dieser Ergebnisse schließt ATARA derzeit Patienten in eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT ein.</p> <p>Tabelecleucel hat sich bei einer Vielzahl von Indikationen als klinisch wirksam erwiesen, u. a. nach Transplantationen oder bei primärer oder erworbener Immundefizienz, wie der PID LPD, AID LPD, dem LMS, Nasopharynxkarzinom (NPC) und EBV-Virämie (siehe Prüfarztbroschüre zu Tabelecleucel). In Anbetracht des positiven Nutzen-Risiko-Profiles von Tabelecleucel bei einer Vielzahl von EBV⁺ Malignitäten und Erkrankungen und des anhaltenden Bedarfs aufgrund von <i>Compassionate Use</i>-Anfragen wurde dieses Protokoll entwickelt, um Patienten, die in keine andere Studie zur Unterstützung der klinischen Entwicklung von Tabelecleucel aufgenommen werden können, Zugang zu Tabelecleucel zu ermöglichen.</p> <p>Primäres Ziel dieser Studie ist es, Patienten mit EBV⁺ PTLD, EBV⁺ PID LPD, EBV⁺ AID LPD, EBV⁺ LMS, EBV⁺ NPC oder EBV-Virämie, für die es keine anderen geeigneten Therapieoptionen gibt und die nicht für die Teilnahme an klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kommen, einen erweiterten Zugang zu Tabelecleucel zu ermöglichen.</p> <p>Die Patienten werden an Tag 1, 8 und 15 eines jeden 35-tägigen Zyklus mit Tabelecleucel behandelt. Angestrebt wird eine Dosis von 1,6 bis 2×10⁶ Zellen/kg; je nach Verfügbarkeit des Zellprodukts kann die tatsächlich verabreichte Dosis jedoch auch bei nur 1×10⁶ Zellen/kg liegen.</p> <p>Eine klinische Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung durch den behandelnden Arzt wurde etwa 15 Tage nach der letzten Dosis von Tabelecleucel in jedem Zyklus empfohlen, um die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung zu beurteilen. Es wurde die Beurteilung des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechens mittels radiographischer Untersuchung gemäß Klassifikation der Lugano-Kriterien (angepasst gemäß den LYRIC-Grundsätzen) und der RECIST 1.1-Kriterien, falls geeignet, empfohlen. Die Visite am Ende des <i>Expanded Access Protocol</i> (EAP) sollte zeitlich so nah wie möglich 30 Tage nach der letzten Dosis Tabelecleucel erfolgen. Eine Bestätigung des Ansprechens war gemäß diesem Protokoll nicht erforderlich.
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<p>Patientenpopulation und Eignungskriterien</p> <p>Nachdem der Patient seine Einverständniserklärung für die Bestandsprüfung unterschrieben hat oder nachdem das Einverständnis des potenziellen Patienten in seiner Patientenkartei dokumentiert ist, wird auf Grundlage der seitens des behandelnden Arztes zur Verfügung gestellten Informationen eine Bestandsprüfung von Tabelecleucel durchgeführt, um festzustellen, ob ein entsprechend passendes Produkt vorhanden ist. Die für die Statuskontrolle angeforderten Informationen umfassen die hochauflösende Typisierung des humanen Leukozyten-Antigens (HLA) des Patienten (DNA-basiert), die HLA-Typisierung des Spenders, falls vorliegend (hochauflösend, wenn verfügbar), Chimärismus-Daten, falls vorliegend, den CMV-Status, die Anamnese relevanter EBV-Erkrankungen und das Körpergewicht.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein Patient wird für die Behandlung mit Tabelecleucel als geeignet angesehen, falls alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche der folgenden Diagnosen an EBV⁺ Malignitäten oder Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> a. EBV⁺ PTLD nach allogener HCT b. EBV⁺ PTLD nach SOT c. Persistierende EBV-Virämie und bekannte oder vermutete Immundefizienz d. EBV⁺ PTLD, die sich im Zusammenhang mit einer AID entwickelt hat e. EBV⁺ PTLD, die sich im Zusammenhang mit einer bekannten oder vermuteten PID entwickelt hat f. EBV⁺ LMS g. EBV⁺ NPC 2. Jegliche der folgenden Nachweise einer EBV-Assoziation <ol style="list-style-type: none"> a. Biopsie, die eine EBV⁺ Erkrankung belegt b. Kombination aus zirkulierender EBV-DNA und radiographischem Erscheinungsbild übereinstimmend mit einer EBV⁺ Malignität (falls die Biopsie gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes klinisch nicht durchführbar ist). c. Nur für Patienten mit EBV-Virämie: Zwei im Abstand von 4 Wochen durchgeführte serielle Serum-EBV DNA-Assays, die eine detektierbare EBV-Virämie zeigen. 3. Rezidiv oder refraktäre Erkrankung, definiert als Versagen des Ansprechens (d. h. vollständiges Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) oder rezidierte Erkrankung nach Erstlinientherapie, d. h. einer systemischen Therapie für EBV-bedingte Malignität oder Virämie, für die es keine geeigneten Therapien gibt. Weitere Klarstellungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Eine Reduzierung der Immunsuppression wird nicht als Erstlinientherapie erachtet.</p> <p>b. Bei Patienten mit <i>Cluster of differentiation</i> 20-positiver (CD20+) PTLD nach HCT muss ein Anti-CD20-Antikörper versagt haben.</p> <p>c. Bei Patienten mit CD20+ SOT muss eine Anti-CD20-Antikörpertherapie sowie ein zusätzliches systemisches Therapeutikum, generell eine Chemotherapie, versagt haben.</p> <p>d. Bei Patienten mit CD20-negativer PTLD, EBV+ LMS und EBV-Virämie muss die Erstlinientherapie versagt haben.</p> <p>e. Bei Patienten mit EBV⁺ NPC müssen 2 oder mehr vorangegangene Therapielinien für eine unheilbare rezidierte (lokale oder entfernte) oder metastasierte Erkrankung versagt haben, wobei eine davon eine platinbasierte Chemotherapie beinhalten muss.</p> <p>4. Ungeeignet für eine jegliche andere klinische Entwicklungsstudie von ATARA.</p> <p>5. Bei Patienten, die nach einer allogenen HCT bei akuter Leukämie eine PTLD entwickeln, muss die zugrundeliegende akute Leukämie in morphologischer Remission sein.</p> <p>6. Adäquate Organfunktion gemäß folgender Angaben:</p> <p>a. absolute Neutrophilenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$, mit oder ohne Zytokin-Gabe</p> <p>b. Thrombozytenzahl $\geq 20.000/\mu\text{l}$, mit oder ohne Transfusion</p> <p>7. Der Patient oder sein Vertreter ist bereit und in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung zu erteilen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient ist ungeeignet für eine Behandlung mit Tabelecleucel, falls ein jegliches der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>1. Aktuelle Diagnose eines Burkitt-Lymphoms, klassischen Hodgkin-Lymphoms oder jeglichen T-Zell-Lymphoms</p> <p>2. Vorherige Behandlung mit einem jeglichen Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten zwischen der letzten Dosis und Zyklus 1 Tag 1.</p> <p>3. Kontinuierlicher Bedarf an Methotrexat oder extrakorporaler Photopherese; Steroiddosen $>1 \text{ mg/kg/Tag}$ Prednison (oder Äquivalent).</p> <p>4. Bedarf an blutdrucksteigernder Maßnahme oder Atemhilfe, es sei denn, sie wird durch den EBV-bedingten Prozess verursacht, der mit Tabelecleucel behandelt werden soll.</p> <p>5. Anti-Thymozytenglobulin, Alemtuzumab oder vergleichbare Anti-T-Zell-Antikörper-Therapie, oder T-Zell-Immuntherapie (Spender-Lymphozyten-Infusion, andere zytotoxische T-Lymphozyten [CTL] ≤ 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1).</p> <p>6. Schwangerschaft</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter oder Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die beide nicht bereit sind, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen)	<p>Beschreibung von Tabelecleucel und der Behandlung</p> <p>Die Beschreibung des Zellprodukts sowie seiner Herstellung sind der Prüfartbroschüre von Tabelecleucel sowie die detaillierten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Anweisungen zur Dosisvorbereitung dem Prüfpräparate-Handbuch von Tabelecleucel zu entnehmen.</p> <p>Die Behandlung mit Tabelecleucel sollte an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 eines jeden 35-tägigen Zyklus geplant werden. Erfolgt die Verabreichung nicht wie geplant an Tag 8 oder Tag 15, so sollten die Dosen so nahe wie möglich an diesen Tagen des Zyklus verabreicht werden. Zwischen den Gaben von Tabelecleucel müssen mindestens 3 Tage liegen. Die klinische Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung durch den behandelnden Arzt wird etwa 15 Tage nach der letzten Tabelecleucel-Dosis empfohlen, um festzustellen, ob eine weitere Behandlung erforderlich ist. Eine Bestätigung des Ansprechens ist im Rahmen dieses Protokolls nicht erforderlich. Es wird eine Dosis von 1,6 bis 2×10^6 Zellen/kg angestrebt; je nach Verfügbarkeit des Zellprodukts kann die tatsächlich verabreichte Dosis jedoch auch bei 1×10^6 Zellen/kg liegen.</p> <p>Die Maßnahmen, die je nach Ansprechen der Erkrankung bei jedem Behandlungszyklus zu ergreifen sind, sind in Tabelle 4-47 zusammengefasst.</p> <p>Für dieses Protokoll gelieferte Tabelecleucel-Produktchargen erfüllen möglicherweise nicht alle aktuellen Produktspezifikationen oder Herstellungsstandards, oder sie stammen von einem CMV+ Spender (obwohl das Produkt nur dann freigegeben wird, wenn es negativ auf Infektionserreger einschließlich CMV ist), können aber für Patienten ohne alternative Therapien oder alternative Tabelecleucel-Chargen die beste Option bleiben. In diesen Fällen kann das Produkt angewendet werden, wenn der Patient oder dessen gesetzlicher Vertreter zustimmt, der behandelnde Arzt und Sponsor zu dem Schluss kommen, dass das Nutzen-Risiko-Profil für eine Behandlung spricht und keine Auswirkungen auf die Patientensicherheit zu erwarten sind.</p> <p>Die Dosierung erfolgt gemäß Schema in Abbildung 6. Wenn die Behandlung eines Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) unterbrochen wird, kann der Patient - in Anbetracht des Fehlens anderer verfügbarer Standardbehandlungsoptionen in diesem EAP und abhängig vom UE, weshalb die Behandlung unterbrochen wurde - die Behandlung wieder aufnehmen, insofern (1) sich das UE auf Baseline-Status aufgelöst hat, (2) eine positive Nutzen-Risiko-Beurteilung für die Fortsetzung der Behandlung gegenüber einem dauerhaften Abbruch der Therapie durchgeführt wurde und (3) der behandelnde Arzt den Medical Monitor des Sponsors konsultiert hat.</p> <p>Rücktrittskriterien für Patienten</p> <p>Ein Patient kann aus jeglichem der folgenden Gründe von der Behandlung mit Tabelecleucel zurücktreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten oder die Eltern/den Vormund (wenn der Patient ein Kind ist) • UE einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> – Auftreten eines UE, das eine weitere Behandlung ausschließt, einschließlich UE, die auf das Prüfpräparat zurückzuführen sind; – Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD) Grad 3 oder höher bei EBV+ PTLD nach allogener HCT oder GvHD jeden Grades bei anderen Indikationen, – Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) Grad 3 oder höher, – jegliche nicht hämatologischen UE Grad 4.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • gemäß bestem Ermessen des Arztes • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Lost-to-follow-up • Versagen der maximal verfügbaren Tabelecleucel-Produktchargen <p>Zum Absetzen von Tabelecleucel führende UE müssen gemäß den Anforderungen für das Berichten von UE nach Protokoll gemeldet werden.</p> <p>Patienten können aus diesem EAP ausscheiden, wenn sie das EAP-Programm abschließen, ihr Einverständnis widerrufen, vorzeitig aus der Nachbeobachtung ausfallen, das Programm vom Sponsor beendet wird oder falls sie sterben.</p>
5	Studienziel	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Primäres Ziel dieses Protokolls ist es, Patienten mit EBV+ PTLN, EBV+ PID LPD, EBV+ AID LPD, EBV+ LMS, EBV+ NPC oder EBV-Virämie, für die es keine anderen geeigneten therapeutischen Optionen gibt und die nicht für die Teilnahme an klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel geeignet sind, einen erweiterten Zugang (<i>Expanded Access</i>) zu Tabelecleucel zu ermöglichen.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Studienendpunkte</p> <p>Obwohl im Protokoll keine Endpunkte angegeben sind, werden die folgenden Endpunkte zu Analyse Zwecken zusammengefasst.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Zur Beschreibung der erhobenen Daten der im Rahmen des Protokolls behandelten <i>Expanded Access</i>-Population werden die folgenden Zusammenfassungen zur Wirksamkeit erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (ORR) definiert als Anteil an Patienten, die nach Verabreichung von Tabelecleucel mit bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen ein CR oder PR erreichen. • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum ersten Ansprechen (PR oder CR). • Klinische Nutzenrate (CBR) definiert als Anteil an Patienten mit einem CR, PR oder einer stabilen Erkrankung. <p>Auch wenn dies im Protokoll nicht vorgesehen ist, wurden Beurteilungen zum Zustand der Erkrankung durch die <i>Independent Oncology Response Adjudication</i> (IORA) gemäß den Vorgaben der IORA-Überprüfungscharta eingeholt. Daher werden die Wirksamkeitsendpunkte sowohl gemäß Beurteilung des Prüfarztes als auch der IORA zusammengefasst.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Zur Beschreibung der erhobenen Daten der im Rahmen des Protokolls behandelten <i>Expanded Access</i>-Population werden die folgenden Zusammenfassungen zur Sicherheit auf Basis von UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Tabelecleucel führten, oder jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) erstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die zum Abbruch der Behandlung führten. • Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (TESAE).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • TESAE aller identifizierten und potenzieller Risiken, einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahl Bis zu 60 Patienten mit EBV⁺ PTLD, EBV⁺ PID LPD, EBV⁺ AID LPD, EBV⁺ LMS, EBV⁺ NPC oder EBV-Virämie, für die es keine anderen geeigneten Therapieoptionen gibt und die nicht für die Teilnahme an klinischen Studien zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kommen, können in dieses EAP aufgenommen werden.</p> <p>Interimsanalyse und Richtlinien zum vorzeitigen Studienabbruch Für dieses Protokoll ist keine formelle Interimsanalyse geplant. Zwischenzeitliche Datenschnitte können zur Unterstützung möglicher regulatorischer Interaktionen vorgenommen werden.</p>
8	Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifi- zierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrando- misierung zu minimieren (z. B. Matching)	Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.
9	Verblindung	Dies ist eine offen geführte, nicht randomisierte, nicht verblindete Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Wirksamkeitsanalysen Die Wirksamkeitsanalyse wurde nach den PTLD-Kohorten durchgeführt.</p> <p>Analysierte Patientenpopulation Das FAS umfasste alle Patienten, die Tabelecleucel ausschließlich aus repräsentativen Chargen erhielten. Für alle zusammenfassenden Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit wurde das FAS verwendet, insofern nicht anders angegeben. Daten zur Wirksamkeit wurden nur für die PTLD-Kohorten berichtet.</p> <p>Bestimmte Produktchargen (aus Prozessversion 1 [PV1]) wurden in Prozessen mit erheblicher Variabilität hergestellt (z. B. erneute Vergrößerung einer zuvor hergestellten Arzneimittelcharge, Verwendung von aus Patienten gewonnenem Ausgangsmaterial) und gelten daher als nicht repräsentativ für Tabelecleucel. Darüber hinaus fehlt bei einigen der PV1-Chargen die entsprechend verifizierbare Dokumentation. Infolgedessen wurden die Daten eines Patienten, der (eine) nicht repräsentative Charge(n) erhalten hatte, aus dem FAS ausgeschlossen.</p> <p><u>Patientenkohorten</u> Die Analysekohorten werden auf Grundlage der Erkrankung der Patienten und der vorangegangenen EBV-bezogenen Therapie der</p>

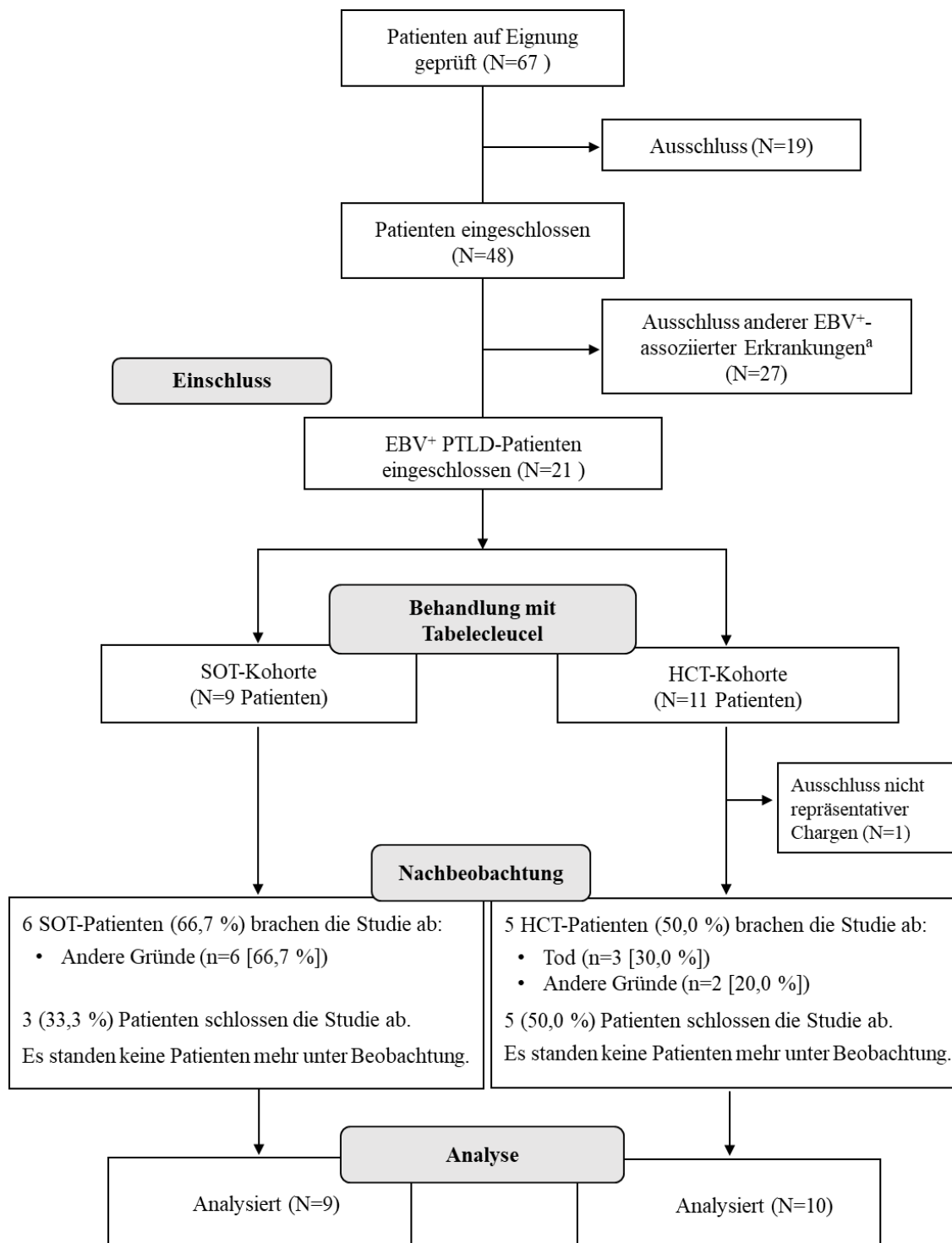
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																											
		<p>Erkrankung definiert. Die Kohorten sind in Tabelle 4-130 aufgeführt. Die endgültigen, in der Analyse verwendeten Kohorten, hängen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Tabelle 4-130: Patientenkohorten ATA129-EAP-901</p> <table border="1" data-bbox="603 416 1386 931"> <thead> <tr> <th data-bbox="611 427 722 488">Nr. der Kohorte</th> <th data-bbox="730 427 1153 488">Name der Kohorte</th> <th data-bbox="1161 427 1378 488">In Studie verfügbar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="611 499 722 560">1</td> <td data-bbox="730 499 1153 560">Tabelecleucel HCT EBV+ PTLD R/R Rituximab</td> <td data-bbox="1161 499 1378 560">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 571 722 631">3</td> <td data-bbox="730 571 1153 631">Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab</td> <td data-bbox="1161 571 1378 631">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 642 722 703">4</td> <td data-bbox="730 642 1153 703">Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie</td> <td data-bbox="1161 642 1378 703">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 714 722 745">5</td> <td data-bbox="730 714 1153 745">Tabelecleucel AID LPD</td> <td data-bbox="1161 714 1378 745">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 757 722 788">6</td> <td data-bbox="730 757 1153 788">Tabelecleucel PID LPD</td> <td data-bbox="1161 757 1378 788">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 799 722 831">71</td> <td data-bbox="730 799 1153 831">Tabelecleucel Virämie</td> <td data-bbox="1161 799 1378 831">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 842 722 873">31</td> <td data-bbox="730 842 1153 873">Tabelecleucel Leiomyosarkom</td> <td data-bbox="1161 842 1378 873">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 884 722 916">32</td> <td data-bbox="730 884 1153 916">Tabelecleucel NPC</td> <td data-bbox="1161 884 1378 916">ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gemäß Protokoll können Patienten Tabelecleucel mit bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen erhalten. Alle Daten zur Beurteilung des Ansprechens nach Verabreichung von Tabelecleucel mit bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen werden einbezogen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen zu Endpunkten, die sich auf das Ansprechen beziehen, basieren auf der Erkrankungsbeurteilung seitens des Prüfarztes und gemäß IORA.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens der Patienten wird gemäß Klassifikation der Lugano-Kriterien (angepasst gemäß den LYRIC-Grundsätzen) und der RECIST 1.1-Kriterien] falls geeignet, empfohlen.</p> <p>Im Fall eines unbestimmten Ansprechens (IR) werden nachfolgende Bewertungen durchgeführt. Liegt zum Datenbankschluss keine nachfolgende Beurteilung vor, wird das IR als Progression (PD) bewertet. Wird ein Patient zu einem späteren Zeitpunkt im Fall eines IR als PD bewertet, wird die IR-Bewertung als PD gezählt [3]. Für das beste Gesamtansprechen (BOR) wird ein IR nicht gezählt. In der Auflistung der Bewertung des Ansprechens wird das IR aber aufgeführt.</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Objektive Ansprechrate</u></p> <p>Der Endpunkt ORR ist der Anteil an Patienten, die nach Verabreichung von Tabelecleucel mit bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen ein CR oder PR erreicht haben. Patienten, die kein Ansprechen erreichen oder bei denen keine gültige Erkrankungsbeurteilung nach Studienbeginn vorliegt, werden als Non-Responder betrachtet. Die ORR und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) werden angegeben. Zusammen mit der ORR-Analyse wird auch die beste Gesamtansprechrates (BOR) angegeben.</p> <p>In diese ORR-Analyse werden alle Beurteilungen des Ansprechens während des Protokolls einbezogen.</p> <p>Die ORR wird separat auf Grundlage der Erkrankungsbeurteilung durch die Prüfarztes und gemäß IORA anhand des <i>Full Analysis Set</i> (FAS)</p>	Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	In Studie verfügbar	1	Tabelecleucel HCT EBV+ PTLD R/R Rituximab	ja	3	Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab	ja	4	Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja	5	Tabelecleucel AID LPD	ja	6	Tabelecleucel PID LPD	ja	71	Tabelecleucel Virämie	ja	31	Tabelecleucel Leiomyosarkom	ja	32	Tabelecleucel NPC	ja
Nr. der Kohorte	Name der Kohorte	In Studie verfügbar																											
1	Tabelecleucel HCT EBV+ PTLD R/R Rituximab	ja																											
3	Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab	ja																											
4	Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab + Chemotherapie	ja																											
5	Tabelecleucel AID LPD	ja																											
6	Tabelecleucel PID LPD	ja																											
71	Tabelecleucel Virämie	ja																											
31	Tabelecleucel Leiomyosarkom	ja																											
32	Tabelecleucel NPC	ja																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation											
		<p>ermittelt. Die Konkordanzanalyse basiert auf den Fallzahlen und Prozenten zwischen den Beurteilungen des Ansprechens gemäß IORA und der Prüffärzte anhand des FAS.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die TTR wird nur für Patienten berechnet, die gemäß Protokoll eine CR oder PR erreichen. Die TTR ist die Zeit vom Datum der ersten Dosis von Tabelecleucel bis zum Datum des ersten Ansprechens einer PR oder CR, je nachdem, was zuerst eintritt. Es werden deskriptive Statistiken für die TTR nach PTLD-Kohorten bereitgestellt.</p> <p><u>Klinische Nutzenrate</u></p> <p>Die CBR ist definiert als Anteil an Patienten des FAS mit einem CR, PR oder einer stabilen Erkrankung. Die CBR und das entsprechende 95 %-KI werden nach PTLD-Kohorten angegeben.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>Die Analyse zu ORR und CBR wird für die nachfolgend definierten Subgruppen wiederholt, insofern dies in Anbetracht der Patientenzahl in den Subgruppen plausibel ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <16 vs. ≥16 Jahre • Alter <18 vs. ≥18 Jahre <p>Die endgültig in der Analyse verwendeten Subgruppen hängen von der Verfügbarkeit der Daten ab.</p> <p>Handhabung fehlender Daten</p> <p>Im Allgemeinen werden fehlende Daten nicht imputiert, es sei denn, es handelt sich um ein unvollständiges Anfangs-/Enddatum eines UE. Einzelheiten zum Imputationsalgorithmus sind in nachfolgender Tabelle 4-131 aufgeführt. Dauert ein UE noch an, wird das Enddatum nicht imputiert.</p> <p>Tabelle 4-131: Regeln für die Imputation fehlender Daten</p> <table border="1" data-bbox="600 1234 1386 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="600 1234 831 1301">Fehlende Variablen</th> <th data-bbox="836 1234 1067 1301">Fehlende Daten</th> <th data-bbox="1072 1234 1386 1301">Imputations-methode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1308 831 1906" rowspan="2">Anfangsdatum des Ereignisses</td> <td data-bbox="836 1308 1067 1608">Nur der Tag fehlt</td> <td data-bbox="1072 1308 1386 1608">Falls Monat und Jahr mit Monat und Jahr des 1. Studien- (bzw. Protokoll-) tags übereinstimmen, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag dieses Monats als Startdatum imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1615 1067 1906">Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben</td> <td data-bbox="1072 1615 1386 1906">Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1912 831 2002"></td> <td data-bbox="836 1912 1067 2002">Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt</td> <td data-bbox="1072 1912 1386 2002">keine Imputation</td> </tr> </tbody> </table>	Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputations-methode	Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr mit Monat und Jahr des 1. Studien- (bzw. Protokoll-) tags übereinstimmen, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag dieses Monats als Startdatum imputiert.	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.		Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation
Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputations-methode											
Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr mit Monat und Jahr des 1. Studien- (bzw. Protokoll-) tags übereinstimmen, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag dieses Monats als Startdatum imputiert.											
	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.											
	Jahr, Monat und Tag fehlen, oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Imputation des letzten Tages des Monats. Fehlt das Enddatum des Ereignisses und stimmen Monat und Jahr des Ereignisses mit dem Sterbemonat und dem Sterbejahr überein, wird das Sterbedatum als Datum des Ereignisses imputiert.
			Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Imputieren von mindestens des Datums des Studien- (Protokoll-) endes, und 31. Dezember des bekannten Jahres.
			Jahr, Monat und Tag fehlen oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation
Ergebnisse				
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patientenkohorten</p> <p>Zum Datum des Datenschnitts (05.11.2021) erhielten 43 Patienten mindestens eine Dosis Tabelecleucel im Rahmen dieses EAP; 19 Patienten hatten EBV+ PTLD (n=10 nach HCT und n=9 nach SOT) und 24 Patienten hatten eine andere EBV⁺ Erkrankung als PTLD (d. h. AID LPD, PID LPD, LMS, NPC und Virämie).</p> <p>Patientenverteilung</p> <p>Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 38.</p> <p>Insgesamt wurden 67 Patienten auf Eignung geprüft, 48 wurden in die Studie eingeschlossen und 43 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tabelecleucel (FAS). Von diesen 43 Patienten schlossen 10 (23,3 %) die Behandlung ab, 1 (2,3 %) Patient befand sich zum Datum des Datenschnitts noch in der Behandlung und 32 (74,4 %) Patienten hatten die Behandlung abgebrochen; in erster Linie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder aus einer Vielzahl anderer Gründe, wie nachstehend für die PTLD- und OTHER-Kohorte beschrieben.</p> <p>In der PTLD-Kohorte wurden 21 Patienten eingeschlossen, von denen n=19 mindestens eine Dosis Tabelecleucel einer repräsentativen Charge erhielten. Von diesen 19 Patienten schlossen 8 (42,1 %) das EAP ab und 11 (57,9 %) Patienten hatten das EAP abgebrochen. Gründe für den Abbruch des EAP waren Tod (n=3) und andere Gründe (n=8).</p> <p>In der OTHER-Kohorte wurden 27 Patienten eingeschlossen und 24 erhielten mindestens eine Dosis Tabelecleucel. Von diesen 24 Patienten schlossen 5 (20,8 %) das EAP ab, 1 (4,2 %) Patient befand sich zum Datum des Datenschnitts noch in der Studie und 18 (75,0 %) hatten das EAP abgebrochen. Gründe für den Abbruch des EAP umfassten Tod (n=2) und andere Gründe (n=16).</p> <p>Protokollabweichungen</p> <p>Eine relevante Protokollabweichung wurde festgestellt: So erhielt ein Patient eine niedrigere Dosis Tabelecleucel als erwartet (Tag 36, $0,7 \times 10^6$ Zellen wurden infundiert.).</p>		
13	Rekrutierung	Durchführungszeitraum		

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Startdatum (Datum des 1. Einverständnis): 30. Oktober 2018 Datum des Datenschnitts: 5. November 2021 Studie ist derzeit noch laufend.
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a AID, PID, VIR, LMS und NPC

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 38: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie ATA129-EAP-901 – Datenschnitt vom 05.11.2021

ATA129-SPU

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-SPU – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Die Firma Atara hat Tabelecleucel für die Behandlung verschiedener Epstein-Barr-Virus-positiver (EBV⁺) Erkrankungen und bösartiger Tumore entwickelt. Die Wirksamkeit von Tabelecleucel wurde in drei Studien (95-024, 11-130 und EBV-CTL-201) untersucht, an denen jeweils Patienten mit rückfällig und/oder therapieresistent (R/R) EBV⁺ posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV⁺ PTL) nach allogener Stammzelltransplantation (HCT) oder solider Organtransplantation (SOT) teilnahmen.</p> <p>In den drei oben erwähnten, abgeschlossenen Studien wurde Tabelecleucel auch bei anderen EBV⁺ lymphoproliferativen Erkrankungen untersucht, darunter bei primärer oder erworbener Immundefizienz, EBV⁺ Sarkomen einschließlich LMS, EBV⁺ Nasopharynx-Karzinomen und chronisch aktiver EBV-Virämie.</p> <p>Aufgrund des vielversprechenden Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Tabelecleucel bei einer Vielzahl von EBV⁺ Erkrankungen und des nach wie vor ungedeckten Behandlungsbedarfs wurde dieses <i>Single Patient Use</i> (SPU)-Programm etabliert, um Patienten den Zugang zu Tabelecleucel zu ermöglichen, die nicht in eine Studie oder ein <i>Expanded-Access-Programm</i> (EAP; z. B. ATA129-EAP901) zur Unterstützung der klinischen Entwicklung von Tabelecleucel aufgenommen werden konnten.</p>
-	Methoden	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<p>Patienteneignung für einen <i>Expanded-Access-Zugang</i> zu Tabelecleucel</p> <p>Patienten können Tabelecleucel im Rahmen des <i>Expanded Access</i> erhalten, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorliegender, vom behandelnden Arzt oder seinem Vertreter bei ATARA ausgefüllter SPU-Antrag; • der Patient war nicht für den Einschluss in eine offen geführte, klinische Tabelecleucel-Studie geeignet oder nicht in der Lage, zu einem offenen Tabelecleucel-Studienzentrum zu reisen; • der Patient wies einen jeglichen der folgenden Belege hinsichtlich EBV-Assoziation auf: <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie-Nachweis einer EBV⁺ Erkrankung - Kombination aus zirkulierender EBV-DNA und radiologischem Erscheinungsbild übereinstimmend mit einem EBV⁺ Malignom (falls eine Biopsie nach Meinung des behandelnden Arztes klinisch nicht durchführbar war) - nur für Patienten mit EBV-Virämie: 2 serielle EBV-DNA-Tests im Abstand von mindestens 4 Wochen mit nachweisbarer EBV-Virämie • bei dem Patienten waren sämtliche alternativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft und nicht zufriedenstellend; • Vorliegen einer plausiblen, wissenschaftlichen Begründung für den potentiellen Nutzen einer Tabelecleucel-Behandlung für den Patienten; • der potenzielle Nutzen einer Tabelecleucel-Behandlung überwog die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>potenziellen Behandlungsrisiken, und die potenziellen Risiken waren in Bezug auf die Erkrankung oder den Zustand angemessen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer ordnungsgemäßen Einwilligungserklärung nach Aufklärung des Patienten; • gemäß Behandlungsplan sollten Patienten vor Gabe von Tabelecleucel einer Beurteilung und Baseline-Untersuchung unterzogen werden. Den behandelnden Ärzten wurde empfohlen, die Patienten wie folgt zu untersuchen: <ul style="list-style-type: none"> - Hämatologie und Serumchemie - klinische Bewertung - EBV-DNA-Test - Test auf Zytomegalovirus (CMV)-Antikörper <p>Patientenrücktritt von der Behandlung</p> <p>Der Patient kann seine Einwilligung jederzeit aus beliebigen Gründen zurückziehen. Der behandelnde Arzt kann die Tabelecleucel-Behandlung abbrechen, falls er dies als im besten Sinne des Patienten erachtet. ATARA kann die Behandlung jederzeit aus beliebigem Grund abbrechen.</p> <p>Auswahl der Patientenpopulation</p> <p>Die behandelnden Ärzte beantragten Tabelecleucel zur Anwendung bei einzelnen Patienten und die in Frage kommenden Patienten werden nach geeigneter länderspezifischer behördlicher Anmeldung oder Genehmigung in das SPU-Programm aufgenommen. Die Behandlung mit Tabelecleucel erfolgte demnach außerhalb eines kontrollierten klinischen Studiensettings.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Im Rahmen des SPU-Programms erhielten die Patienten Tabelecleucel zur Behandlung von EBV+ Erkrankungen auf Grundlage des <i>Compassionate Use</i>. Die empfohlene Behandlung bestand aus 3 Dosen Tabelecleucel, die an den Tagen 1, 8 und 15 eines 35-tägigen Zyklus verabreicht wurden. Die Zieldosis betrug $2,0 \times 10^6$ Zellen/kg/Infusion (+0 %/-20 % Variabilität der Gesamtdosis). Etwa 15 Tage nach der letzten Dosis innerhalb des Zyklus sollen die Patienten auf ihr Ansprechen hin untersucht werden. Zusätzliche Zyklen konnten je nach Ansprechen, Verfügbarkeit passender Präparatbestände und nach Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht werden.</p> <p>Den behandelnden Ärzten wurde ein empfohlener Behandlungsplan vorgelegt, der 3 separate Infusionen mit Tabelecleucel, hergestellt aus einer geeigneten, teils übereinstimmenden HLA-Restriktion eines nicht verwandten Spenders, an den Tagen 1, 8 und 15 (± 3 Tage) eines jeden 35-tägigen Zyklus vorsah. Die geplante Dosis betrug 2×10^6 Zellen/kg/Infusion (+0 %/-20 % Variabilität der Gesamtdosis).</p> <p>Je nach Ansprechen im ersten Zyklus und gemäß den Bewertungen nach der Behandlung wurden weitere Zyklen verabreicht. Für die nachfolgenden Tabelecleucel-Chargen wurde dieselbe HLA-Restriktion verwendet, falls ein klinisches Ansprechen vorlag, oder eine andere HLA-Restriktion (Restriktionswechsel), wenn im vorangegangenen Zyklus ein Fortschreiten der Erkrankung (PD) festgestellt worden war.</p> <p>Auswahl der Dosis/Dosen und des Zeitpunkts der Verabreichung für jeden Patienten</p> <p>Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) entsprach dem in klinischen Studien eingesetztem Schema, in denen Tabelecleucel bei Patienten mit EBV⁺ Malignität oder Erkrankung bewertet wurde.</p> <p>Begleitmedikationen oder -therapien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		Begleitmedikationen oder -therapien wurden im Rahmen des Tabelecleucel-Behandlungsplans nicht spezifiziert, untersagt oder erhoben; alle Begleitmedikationen oder -therapien wurden nach Ermessen der behandelnden Ärzte verabreicht.									
5	Studienziel	Im Rahmen des SPU-Programms erhielten Patienten mit EBV ⁺ Erkrankungen und Virämie, für die es keine ausreichenden alternativen Behandlungsmöglichkeiten gab, Tabelecleucel als <i>Compassionate Use</i> durch individuelle Vereinbarung mit den behandelnden Ärzten, angeschlossenen Kliniken und Zulassungsbehörden.									
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Endpunkte</p> <p>Es wurden für die vorliegende Erhebung von SPU-Fällen keine Endpunkte definiert. Der klinische Studienbericht fasst die seitens der behandelnden Ärzte/Kliniken erhaltenen Informationen zum Ansprechen auf die Behandlung für EBV+ PTLD oder zur Sicherheit nach der Behandlung für alle EBV+ Erkrankungen zusammen.</p> <p>Zusammenfassungen zu folgenden Daten wurden erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> objektive Ansprechrates (ORR), definiert als Anteil an Patienten, die nach Verabreichung von Tabelecleucel ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein Teilansprechen (PR) erreichten; Zeit bis zum Ansprechen (TTR), definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum ersten Ansprechen (PR oder CR); klinische Nutzenrate (CBR), definiert als Anteil an Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung; behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (TESAE); behandlungsbedingte schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse mit vorhandenem oder potenziellem Risiko, einschließlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI). <p>Da es sich nicht um eine klinische Studie handelt, wurde kein Monitoring zur Datenüberprüfung durchgeführt; es wurden nur begrenzt Daten seitens ATARA erhoben; eine systematische Erhebung klinischer Laborwerte war seitens ATARA nicht vorgeschrieben und erfolgte nicht. Sicherheitsrelevante Ereignisse wurden der Gruppe für Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz von ATARA gemeldet. Behördliche Interaktionen wurden seitens ATARA (USA) oder den behandelnden Arzt (außerhalb der USA) gemäß den länderspezifischen regulatorischen Anforderungen gemanagt. Die entsprechende Dokumentation erfolgte seitens ATARA oder einer von ATARA beauftragten Person.</p>									
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Patienten-Kohorten</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 05. November 2021 hatten 95 Patienten Tabelecleucel im <i>Compassionate-Use-Verfahren</i> erhalten, 54 Patienten mit EBV+ PTLD (n=34 SOT-Kohorte, n=20 HCT-Kohorte,) sowie 41 Patienten mit einer andere EBV+ Erkrankung (Tabelle 4-133).</p> <p>Tabelle 4-133: Patientenkohorten ATA129-SPU (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Beschreibung der Kohorte</th> <th>Abkürzung der Kohorte</th> <th>Anzahl Patienten N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt zum 05. November 2021; N=95 Patienten</td> </tr> <tr> <td>EBV+ PTLD</td> <td>PTLD</td> <td>54 (56,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Beschreibung der Kohorte	Abkürzung der Kohorte	Anzahl Patienten N (%)	Datenschnitt zum 05. November 2021; N=95 Patienten			EBV+ PTLD	PTLD	54 (56,8)
Beschreibung der Kohorte	Abkürzung der Kohorte	Anzahl Patienten N (%)									
Datenschnitt zum 05. November 2021; N=95 Patienten											
EBV+ PTLD	PTLD	54 (56,8)									

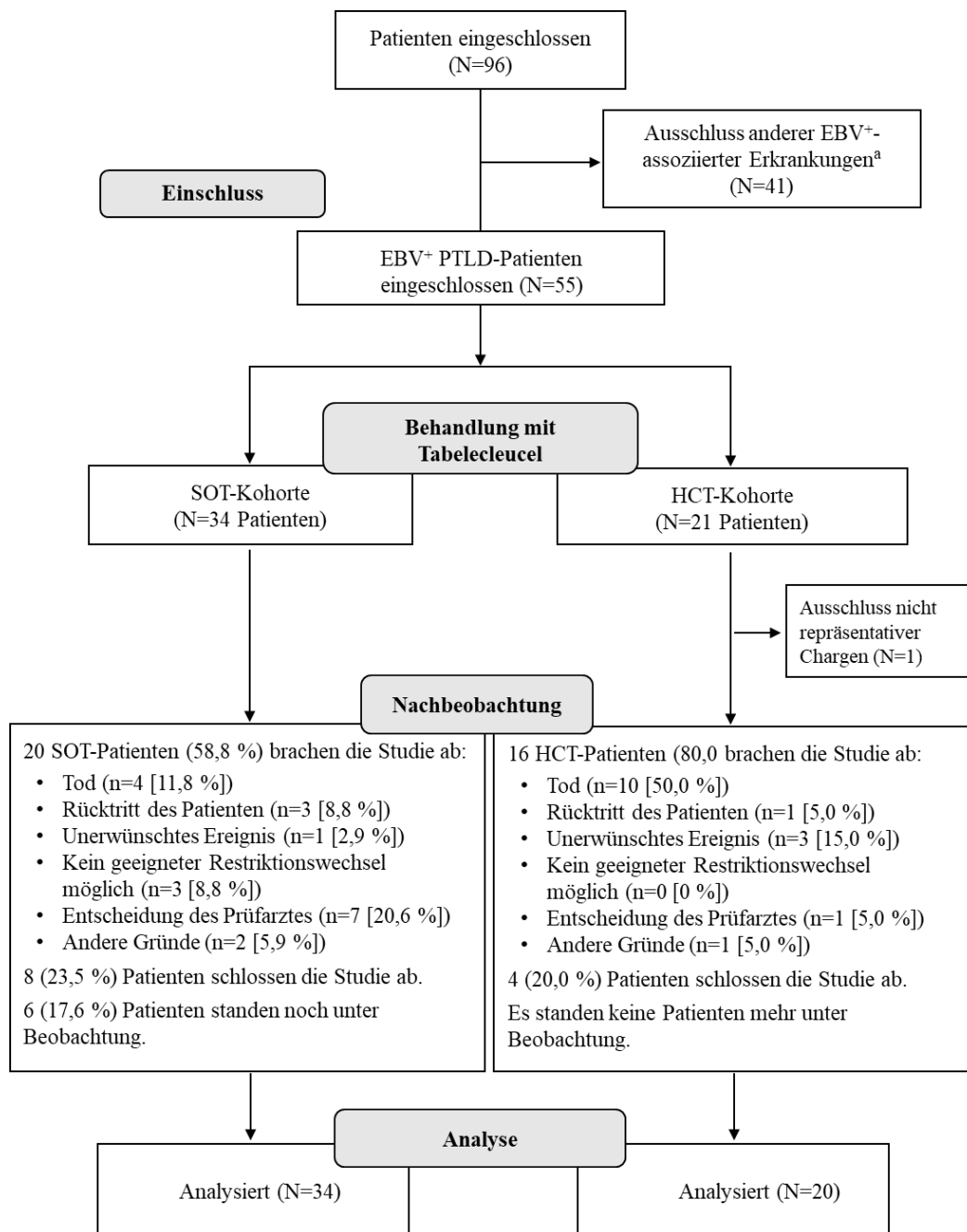
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Kohorten		
		Tabelecleucel HCT EBV+ PTLD R/R Rituximab	HCT	20 (21,1)
		Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab	SOT-R	15 (15,8)
		Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab plus Chemotherapie	SOT-R+C	17 (17,9)
		Tabelecleucel SOT EBV+ PTLD R/R Rituximab-naive ^a	SOT andere	2 (2,1)
		Kohorten mit anderen EBV+ Erkrankungen	andere	41 (43,2)
		Tabelecleucel HLH	andere	8 (8,4)
		Tabelecleucel PID LPD	andere	6 (6,3)
		Tabelecleucel AID LPD	andere	8 (8,4)
		Tabelecleucel LMS	andere	4 (4,2)
		Tabelecleucel NK/T-Lymphom	andere	5 (5,3)
		Tabelecleucel Virämie	andere	4 (4,2)
		Tabelecleucel CAEBV	andere	4 (4,2)
		Tabelecleucel NPC	andere	1 (1,1)
		Tabelecleucel andere solide Tumore	andere	1 (1,1)
		a: Zwei SOT-PTLD-Patienten, die zuvor kein Rituximab erhalten hatten (CD20-negativ) und für eine Chemotherapie ungeeignet waren, wurden separat unter SOT aufgeführt.		
8	Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifi- zierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrando- misierung zu minimieren (z. B. Matching)	Keine		
9	Verblindung	Keine		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit sind die Studienteilnehmer.								
11	Statistische Methoden	<p>Patientenpopulationen</p> <p>Das FAS umfasste alle Patienten, die Tabelecleucel ausschließlich aus repräsentativen Chargen erhielten. Für alle zusammenfassenden Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit wurde das FAS verwendet, insofern nicht anders angegeben. Daten zur Wirksamkeit wurden nur für die PTLD-Kohorten berichtet.</p> <p>Bestimmte Produktchargen (aus Prozessversion 1 [PV1]) wurden in Prozessen mit erheblicher Variabilität hergestellt (z. B. erneute Vergrößerung einer zuvor hergestellten Arzneimittelcharge, Verwendung von aus Patienten gewonnenem Ausgangsmaterial) und gelten daher als nicht repräsentativ für Tabelecleucel. Darüber hinaus fehlt bei einigen der PV1-Chargen die entsprechend verifizierbare Dokumentation. Infolgedessen wurden die Daten eines Patienten, der (eine) nicht repräsentative Charge(n) erhalten hatte, aus dem FAS ausgeschlossen.</p> <p>Patientenkohorten</p> <p>Die Patientenkohorten wurden auf Grundlage der Diagnose und vorherigen Behandlung der Patienten definiert (Tabelle 4-133).</p> <p>Datenkonventionen</p> <p>Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst, welche Anzahl an Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilbereich (Q1, Q3) sowie Minimum und Maximum umfasst. Kategorische Variablen wurden mit Häufigkeiten und Prozentwerten zusammengefasst. Für binäre Endpunkte wurde ein 2-seitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI; berechnet auf Grundlage der exakten Binomialmethode) angegeben.</p> <p>Handhabung bei Studienrücktritten, Abbrüchen oder fehlenden Daten</p> <p>Fehlende Daten wurden generell nicht imputiert. Nur unvollständig vorliegende UE-Daten wurden wie in Tabelle 4-134 beschrieben imputiert.</p> <p>Tabelle 4-134: Regeln für das Imputieren fehlender Daten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fehlende Variablen</th> <th>Fehlende Daten</th> <th>Imputationsmethode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Anfangsdatum des Ereignisses</td> <td>Nur der Tag fehlt</td> <td>Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.</td> </tr> <tr> <td>Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben</td> <td>Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist</td> </tr> </tbody> </table>	Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode	Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist
Fehlende Variablen	Fehlende Daten	Imputationsmethode								
Anfangsdatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt	Falls Monat und Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses die gleichen wie von Studientag 1 sind, ist das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird der erste Tag des bekannten Monats als Startdatum imputiert.								
	Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Falls das Jahr des Anfangsdatums des Ereignisses das gleiche wie von Studientag 1 ist, so ist								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			das imputierte Startdatum dasselbe wie das von Studientag 1. Andernfalls wird als Startdatum der 1. Januar imputiert.
		Jahr, Monat und Tag fehlen; oder nur das Jahr fehlt	keine Imputation
		Enddatum des Ereignisses	Nur der Tag fehlt Imputation des letzten Tages des bekannten Monats. Fehlt das Enddatum des Ereignisses und stimmen Monat und Jahr des Ereignisses mit dem Sterbemonat und dem Sterbejahr überein, wird das Sterbedatum als Datum des Ereignisses imputiert.
		Monat und Tag fehlen, aber Jahr ist angegeben	Imputation des früheren der beiden folgenden Zeitpunkte: Datum des Datenschnitts oder 31. Dezember des bekannten Jahres.
		Jahr, Monat und Tag, oder nur das Jahr fehlen	keine Imputation
Ergebnisse			
12	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	<p>Patientenverteilung</p> <p>Das Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich nachfolgend in Abbildung 39.</p> <p>Die Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Kohorten ist in nachfolgender Tabelle 4-135 zusammengefasst.</p> <p>Insgesamt erhielten 95 Patienten mindestens eine Dosis Tabelecleucel einer repräsentativen Charge. Von diesen 95 Patienten schlossen 22 (23,2 %) Patienten die Behandlung ab, 7 (7,4 %) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung und 66 (69,5 %) Patienten brachen die Behandlung ab, in erster Linie aufgrund von Tod (26 Patienten, 27,4 %) und ärztlicher Entscheidung (17 Patienten, 17,9 %).</p> <p>In der PTLD-Kohorte erhielten 54 Patienten Tabelecleucel: Von diesen hatten 12 (22,2 %) Patienten die Behandlung abgeschlossen, 6 (11,1 %) befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung, 36 (66,7 %) hatten die Behandlung abgebrochen (14 Patienten aufgrund von Tod [25,9 %], 8 Patienten aufgrund ärztlicher Entscheidung [14,8 %]).</p> <p>In der Patientenkohorte mit anderen EBV⁺ Erkrankungen erhielten 41 Patienten Tabelecleucel. Davon hatten 10 Patienten (24,4 %) die Behandlung abgeschlossen, 1 (2,4 %) befand sich in laufender Behandlung und 30 (73,2 %) hatten die Behandlung abgebrochen (12 Patienten [29,3 %] aufgrund von Tod und 9 Patienten [22,0 %] aufgrund ärztlicher Entscheidung).</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten 59 Patienten (62,1 %) und</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																									
		<p>36 Patienten (37,9 %) waren gestorben.</p> <p>Tabelle 4-135: Übersicht zur Patientenverteilung (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HCT</th> <th>SOT-R</th> <th>SOT-R+C</th> <th>SOT andere</th> <th>SOT gesamt</th> <th>PTLD gesamt</th> <th>andere</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">Datenschnitt zum 05. November 2021</td> </tr> <tr> <td>Patienten behandelt, N</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>34</td> <td>55</td> <td>41</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>Patienten behandelt, ausgenommen Patienten, die mit bestimmten Lots behandelt wurden (N1)</td> <td>20</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>34</td> <td>54</td> <td>41</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Behandlungsstatus, n (n/N×100 %)</td> </tr> <tr> <td>laufend</td> <td>0 (0,0)</td> <td>3 (20,0)</td> <td>2 (11,8)</td> <td>1 (50,0)</td> <td>6 (17,6)</td> <td>6 (11,1)</td> <td>1 (2,4)</td> <td>7 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>abgeschlossen</td> <td>4 (20,0)</td> <td>4 (26,7)</td> <td>4 (23,5)</td> <td>0</td> <td>8 (23,5)</td> <td>12 (22,2)</td> <td>10 (24,4)</td> <td>22 (23,2)</td> </tr> <tr> <td>abgebrochen</td> <td>16 (80,0)</td> <td>8 (53,3)</td> <td>11 (64,7)</td> <td>1 (50,0)</td> <td>20 (58,8)</td> <td>36 (66,7)</td> <td>30 (73,2)</td> <td>66 (69,5)</td> </tr> <tr> <td>Widerruf des Einwilligung</td> <td>1 (5,0)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>2 (11,8)</td> <td>0</td> <td>3 (8,8)</td> <td>4 (7,4)</td> <td>2 (4,9)</td> <td>6 (6,3)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>10 (50,0)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>3 (17,6)</td> <td>0</td> <td>4 (11,8)</td> <td>14 (25,9)</td> <td>12 (29,3)</td> <td>26 (27,4)</td> </tr> <tr> <td>unerwünschtes Ereignis</td> <td>3 (15,0)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2,9)</td> <td>4 (7,4)</td> <td>4 (9,8)</td> <td>8 (8,4)</td> </tr> <tr> <td>kein passender Wechsel möglich</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (17,6)</td> <td>0</td> <td>3 (8,8)</td> <td>3 (5,6)</td> <td>2 (4,9)</td> <td>5 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>Arztescheidung</td> <td>1 (5,0)</td> <td>4 (26,7)</td> <td>2 (11,8)</td> <td>1 (50,0)</td> <td>7 (20,6)</td> <td>8 (14,8)</td> <td>9 (22,0)</td> <td>17 (17,9)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>1 (5,0)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>1 (5,9)</td> <td>0</td> <td>2 (5,9)</td> <td>3 (5,6)</td> <td>1 (2,4)</td> <td>4 (4,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Patientenstatus, n (n/N1×100 %)</td> </tr> <tr> <td>lebend</td> <td>7 (35,0)</td> <td>13 (86,7)</td> <td>12 (70,6)</td> <td>2 (100)</td> <td>27 (79,4)</td> <td>34 (63,0)</td> <td>25 (61,0)</td> <td>59 (62,1)</td> </tr> <tr> <td>tot</td> <td>13 (65,0)</td> <td>2 (13,3)</td> <td>5 (29,4)</td> <td>0</td> <td>7 (20,6)</td> <td>20 (37,0)</td> <td>16 (39,0)</td> <td>36 (37,9)</td> </tr> </tbody> </table>		HCT	SOT-R	SOT-R+C	SOT andere	SOT gesamt	PTLD gesamt	andere	Gesamt	Datenschnitt zum 05. November 2021									Patienten behandelt, N	21	15	17	2	34	55	41	96	Patienten behandelt, ausgenommen Patienten, die mit bestimmten Lots behandelt wurden (N1)	20	15	17	2	34	54	41	95	Behandlungsstatus, n (n/N×100 %)									laufend	0 (0,0)	3 (20,0)	2 (11,8)	1 (50,0)	6 (17,6)	6 (11,1)	1 (2,4)	7 (7,4)	abgeschlossen	4 (20,0)	4 (26,7)	4 (23,5)	0	8 (23,5)	12 (22,2)	10 (24,4)	22 (23,2)	abgebrochen	16 (80,0)	8 (53,3)	11 (64,7)	1 (50,0)	20 (58,8)	36 (66,7)	30 (73,2)	66 (69,5)	Widerruf des Einwilligung	1 (5,0)	1 (6,7)	2 (11,8)	0	3 (8,8)	4 (7,4)	2 (4,9)	6 (6,3)	Tod	10 (50,0)	1 (6,7)	3 (17,6)	0	4 (11,8)	14 (25,9)	12 (29,3)	26 (27,4)	unerwünschtes Ereignis	3 (15,0)	1 (6,7)	0	0	1 (2,9)	4 (7,4)	4 (9,8)	8 (8,4)	kein passender Wechsel möglich	0	0	3 (17,6)	0	3 (8,8)	3 (5,6)	2 (4,9)	5 (5,3)	Arztescheidung	1 (5,0)	4 (26,7)	2 (11,8)	1 (50,0)	7 (20,6)	8 (14,8)	9 (22,0)	17 (17,9)	Andere	1 (5,0)	1 (6,7)	1 (5,9)	0	2 (5,9)	3 (5,6)	1 (2,4)	4 (4,2)	Patientenstatus, n (n/N1×100 %)									lebend	7 (35,0)	13 (86,7)	12 (70,6)	2 (100)	27 (79,4)	34 (63,0)	25 (61,0)	59 (62,1)	tot	13 (65,0)	2 (13,3)	5 (29,4)	0	7 (20,6)	20 (37,0)	16 (39,0)	36 (37,9)
	HCT	SOT-R	SOT-R+C	SOT andere	SOT gesamt	PTLD gesamt	andere	Gesamt																																																																																																																																																			
Datenschnitt zum 05. November 2021																																																																																																																																																											
Patienten behandelt, N	21	15	17	2	34	55	41	96																																																																																																																																																			
Patienten behandelt, ausgenommen Patienten, die mit bestimmten Lots behandelt wurden (N1)	20	15	17	2	34	54	41	95																																																																																																																																																			
Behandlungsstatus, n (n/N×100 %)																																																																																																																																																											
laufend	0 (0,0)	3 (20,0)	2 (11,8)	1 (50,0)	6 (17,6)	6 (11,1)	1 (2,4)	7 (7,4)																																																																																																																																																			
abgeschlossen	4 (20,0)	4 (26,7)	4 (23,5)	0	8 (23,5)	12 (22,2)	10 (24,4)	22 (23,2)																																																																																																																																																			
abgebrochen	16 (80,0)	8 (53,3)	11 (64,7)	1 (50,0)	20 (58,8)	36 (66,7)	30 (73,2)	66 (69,5)																																																																																																																																																			
Widerruf des Einwilligung	1 (5,0)	1 (6,7)	2 (11,8)	0	3 (8,8)	4 (7,4)	2 (4,9)	6 (6,3)																																																																																																																																																			
Tod	10 (50,0)	1 (6,7)	3 (17,6)	0	4 (11,8)	14 (25,9)	12 (29,3)	26 (27,4)																																																																																																																																																			
unerwünschtes Ereignis	3 (15,0)	1 (6,7)	0	0	1 (2,9)	4 (7,4)	4 (9,8)	8 (8,4)																																																																																																																																																			
kein passender Wechsel möglich	0	0	3 (17,6)	0	3 (8,8)	3 (5,6)	2 (4,9)	5 (5,3)																																																																																																																																																			
Arztescheidung	1 (5,0)	4 (26,7)	2 (11,8)	1 (50,0)	7 (20,6)	8 (14,8)	9 (22,0)	17 (17,9)																																																																																																																																																			
Andere	1 (5,0)	1 (6,7)	1 (5,9)	0	2 (5,9)	3 (5,6)	1 (2,4)	4 (4,2)																																																																																																																																																			
Patientenstatus, n (n/N1×100 %)																																																																																																																																																											
lebend	7 (35,0)	13 (86,7)	12 (70,6)	2 (100)	27 (79,4)	34 (63,0)	25 (61,0)	59 (62,1)																																																																																																																																																			
tot	13 (65,0)	2 (13,3)	5 (29,4)	0	7 (20,6)	20 (37,0)	16 (39,0)	36 (37,9)																																																																																																																																																			
13	Rekrutierung	<p>Startdatum: 09. Oktober 2016 (Datum der Haupt-Einverständniserklärung)</p> <p>Datenschnitt: 5. November 2021</p> <p>Enddatum: laufend</p>																																																																																																																																																									
a: nach TREND 2004.																																																																																																																																																											
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.																																																																																																																																																											

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a AID, CAEBV, HLH, LMS, NK/T-Lymphome, NPC, PID, SOT EBV+ PTLD Rituximab-naiv, VIR und OST

Das FAS-Set der SOT-Kohorte umfasste zwei Patienten, die in der Vortherapie kein Rituximab erhalten hatten (CD20-negativ) und für eine Chemotherapie nicht geeignet waren.

Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 39: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie ATA129-SPU – Datenschnitt vom 05.11.2021

ATA129-RS002

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ATA129-RS002 – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Hintergrund der Studie</p> <p>Die posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) ist eine anerkannte Komplikation bei allogener Stammzelltransplantation (HCT) und solider Organtransplantation (SOT). Die meisten PTLD-Fälle sind mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion der B-Zellen assoziiert (EBV+ PTLD), entweder aufgrund Reaktivierung des Virus nach Transplantation oder aufgrund einer primären EBV-Infektion bei Patienten, die vor der Transplantation EBV-seronegativ (EBV-) waren. Die PTLD ist die häufigste EBV-assoziierte Malignität bei immungeschwächten Patienten mit T-Zell-Mangel nach Transplantation.</p> <p>Rituximab wird in der Regel zur Behandlung von B-Lymphozyten-Antigen (CD) 20-exprimierenden PTLD nach allogener HCT oder SOT eingesetzt. Von Patienten mit Ansprechen erleiden jedoch etwa 50 % der HCT-Patienten nach Therapie mit Rituximab ein Rezidiv, 25 % versterben innerhalb einer Woche nach der letzten Rituximab-Dosis; bei SOT-Patienten erleiden etwa 33 % ein Rezidiv oder werden refraktär. Im Anschluss an ein Versagen von Rituximab folgt in der Regel eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen.</p> <p>ATARA führt eine laufende, globale, multizentrische, offen geführte, einarmige zulassungsrelevante Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel (eine allogene EBV-spezifische T-Zell-Immuntherapie) zur Behandlung von EBV+ PTLD nach HCT oder SOT und nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie durch (Studie ATA129-EBV-302). Aufgrund des fehlenden Kontrollarms soll eine vergleichende Analyse der Daten gegenüber einer externen Kontrolle zur Bewertung des in Studie ATA129-EBV-302 beobachteten Behandlungseffekts weitere Informationen liefern.</p> <p>Aus diesem Grund wurde der retrospektive <i>Chart-Review</i> ATA129-RS002 als deskriptive, multinationale, multizentrische Studie zu Patienten mit Biopsie-bestätigter EBV+ PTLD nach HCT oder SOT durchgeführt, die Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie erhalten hatten und refraktär (ohne vollständiges Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) waren oder ein Rezidiv zu jeglichem Zeitpunkt nach einer solchen Therapie erlitten hatten.</p>
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<p>Die Daten wurden über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren an 29 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden und Spanien) und Nordamerika (Kanada und USA) erhoben.</p> <p>Eignungskriterien der Patienten</p> <p>Es wurden klinische Daten männlicher und weiblicher Patienten jeden Alters mit Diagnose einer EBV+ PTLD nach allogener HCT oder SOT im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis 31. Dezember 2018 in die Studie eingeschlossen. In der ersten Phase der Datenerhebung wurden die Daten aller in Frage kommenden EBV+ PTLD-Patienten aus deren Patientenakten an den teilnehmenden Zentren extrahiert.</p> <p>Einschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		<p>Ein Patient wurde als geeignet zum Einschluss in die Studie angesehen, wenn die folgenden Kriterien für die primären und sekundären Studienziele erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient jeglichen Alters mit Diagnose EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT; • Patient, welcher Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie zur Behandlung der PTLD zwischen dem 01. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2018 erhalten hatte; • Patient mit Rezidiv oder Nicht-Ansprechen auf Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie; • Datensätze waren verfügbar. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient wurde aus der Analyse primärer und sekundärer Studienziele ausgeschlossen, falls eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient mit EBV- PTLD-Diagnose; • Patient mit vorangegangener EBV-spezifischen, zytotoxischen T-Lymphozyten (EBV-CTL)-basierten Therapie; • Patient mit Erhalt einer Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) nach PTLD-Diagnose <p>Datenerhebung</p> <p>Zur Erfassung der Heterogenität der Krankheit wurde ein Datenerfassungsformular sowie ein elektronischer Datenerhebungsbogen (eCRF) entwickelt und über eine gesicherte Website verwendet.</p> <p>Tabelle 4-137: Überblick zu den mittels eCRF erfassten Daten in Studie RS002</p> <table border="1" data-bbox="603 1198 1289 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 1198 858 1243">Kategorie</th> <th data-bbox="858 1198 1289 1243">Erfasste Daten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1243 858 1400">Eignungskriterien</td> <td data-bbox="858 1243 1289 1400"> <ul style="list-style-type: none"> • EBV⁺ PTLD-Diagnose – Studienzeitraum • Rituximab-Monotherapie – R/R • Rituximab plus Chemotherapie – R/R • ZNS-Beteiligung </td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1400 858 1713">Transplantations-Anamnese</td> <td data-bbox="858 1400 1289 1713"> <p>SOT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • Organtyp <p>HCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • primäre Erkrankung, die zur HCT führte • Spendertyp • Herkunft • Konditionierungsregime </td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1713 858 1926">PTLD-Diagnose</td> <td data-bbox="858 1713 1289 1926"> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der PTLD-Diagnose • PTLD-Subtyp • Datum der EBV⁺ PTLD-Diagnose • Stadium • betroffene Region • CD20 • primäre/sekundäre ZNS-Beteiligung </td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1926 858 1993">Kohortenzuordnung</td> <td data-bbox="858 1926 1289 1993"> <ul style="list-style-type: none"> • HCT • SOT </td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Erfasste Daten	Eignungskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • EBV⁺ PTLD-Diagnose – Studienzeitraum • Rituximab-Monotherapie – R/R • Rituximab plus Chemotherapie – R/R • ZNS-Beteiligung 	Transplantations-Anamnese	<p>SOT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • Organtyp <p>HCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • primäre Erkrankung, die zur HCT führte • Spendertyp • Herkunft • Konditionierungsregime 	PTLD-Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der PTLD-Diagnose • PTLD-Subtyp • Datum der EBV⁺ PTLD-Diagnose • Stadium • betroffene Region • CD20 • primäre/sekundäre ZNS-Beteiligung 	Kohortenzuordnung	<ul style="list-style-type: none"> • HCT • SOT
Kategorie	Erfasste Daten											
Eignungskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • EBV⁺ PTLD-Diagnose – Studienzeitraum • Rituximab-Monotherapie – R/R • Rituximab plus Chemotherapie – R/R • ZNS-Beteiligung 											
Transplantations-Anamnese	<p>SOT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • Organtyp <p>HCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Transplantation • primäre Erkrankung, die zur HCT führte • Spendertyp • Herkunft • Konditionierungsregime 											
PTLD-Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der PTLD-Diagnose • PTLD-Subtyp • Datum der EBV⁺ PTLD-Diagnose • Stadium • betroffene Region • CD20 • primäre/sekundäre ZNS-Beteiligung 											
Kohortenzuordnung	<ul style="list-style-type: none"> • HCT • SOT 											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Nicht PTLD-assoziierte medizinische Vorgeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantation und zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose
	Vorgeschichte der PTLD-Behandlung		Behandlungsdaten, Dosis/Zyklen, bestes Ansprechen, Art der Beurteilung, Rezidiv, Datum des Ansprechens, Grund für den Abbruch <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Immunsuppression • PTLD-Operation • Rituximab-Monotherapie • Rituximab plus Chemotherapie (zeitgleich/sequentiell) • Radiotherapie • Anti-T-Zell-Antikörper
	Demografie		<ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt der EBV⁺ PTLD-Diagnose • Geschlecht • Ethnische Herkunft (USA)
	EBV-Monitoring nach erfolgter Transplantation		<ul style="list-style-type: none"> • EBV-DNA-Quantifizierung nach Transplantation • Diagnose EBV-Virämie • Datum der initialen Virämie-Diagnose • präventive Rituximab-Gabe • antivirale Therapie
	Begleitmedikation		<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Antimykotika • antivirale Medikation • Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
	Überlebensstatus		<ul style="list-style-type: none"> • lebend/tot/Lost-to-follow-up • Datum • Grund des Todes
	Weitere Laborergebnisse		<ul style="list-style-type: none"> • Laktatdehydrogenase
	Ambulante und stationäre Krankenhausaufenthalte		<ul style="list-style-type: none"> • Art des Aufenthalts • Datum • Anzahl Tage auf einer Intensivstation/in einem Standardzimmer • funktionaler Gesundheitszustand (Karnofsky, Lansky) • primäre/sekundäre Diagnose bei Aufnahme • primäre/sekundäre Diagnose bei Entlassung
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.			
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Keine	
5	Studienziel	Studienziele Ziel dieser Analyse war die Bewertung der Wirksamkeit von	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabelecleucel auf das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur klinischen Standardbehandlung.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Studienziel war die Bestimmung der objektiven Ansprechrate (ORR) der Folgetherapie nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung infolge einer Behandlung mit Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT gemessen am Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder Teilansprechen (PR).</p> <p>Sekundäres Studienziel</p> <p>Das sekundäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit der Folgetherapie bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie gemessen am OS.</p> <p>Explorative Ziele</p> <p>Die explorativen Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung des natürlichen Verlaufs der EBV⁺ PTLD nach erfolgter HCT oder SOT einschließlich von <ul style="list-style-type: none"> - Charakteristika der Patienten mit EBV⁺ PTLD, - Behandlungsmustern (z. B. Therapielinie, Art der Therapie, Dauer der Therapie) und damit assoziierten Patientenergebnissen nach jeder Therapielinie, gemessen an ORR und OS. • Beschreibung der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (stationär, ambulant usw.) bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT und SOT bis zur Zensurierung oder zum Tod aus jeglicher Ursache.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Endpunkt war das ORR nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung infolge einer Behandlung mit Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT gemessen am Anteil an Patienten mit CR oder PR.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Der sekundäre Endpunkt der Studie war das OS gemessen ab Beginn der Folgetherapie bis zum Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Die explorativen Endpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung des natürlichen Verlaufs der EBV⁺ PTLD nach erfolgter HCT oder SOT einschließlich von <ul style="list-style-type: none"> - Charakteristika der Patienten mit EBV⁺ PTLD; - Behandlungsmustern (z. B. Therapielinie, Art der Therapie, Dauer der Therapie) und damit assoziierten Patientenergebnissen nach jeder Therapielinie, gemessen an ORR und OS. • Beschreibung der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (stationär, ambulant usw.) bei Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT und nach SOT bis zur Zensurierung oder zum Tod aus jeglicher Ursache. <p>Subgruppen</p> <p>Die Patienten wurden je nach Transplantation und PTLD-Therapie in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine von zwei Kohorten eingeschlossen: Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach HCT und Patienten mit EBV ⁺ PTLD nach SOT. Für jede Kohorte wurden alle Analysen durchgeführt.
u7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Studienpopulation</p> <p>Es wurden insgesamt 84 Patienten in die Analyse aufgenommen, darunter 36 Patienten (42,9 %) mit EBV⁺ PTLD nach HCT und rückfällig und/oder therapieresistent (R/R) bezüglich Rituximab sowie 48 Patienten (57,1 %) mit EBV⁺ PTLD nach SOT und R/R bezüglich Rituximab plus Chemotherapie.</p> <p>Interimsanalyse</p> <p>Es wurde keine formelle Interimsanalyse durchgeführt.</p>
8	Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifi- zierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrando- misierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>Datenerhebung durch medizinisches Fachpersonal</p> <p>Die Mitarbeitenden des Gesundheitswesens an jedem Studienzentrum arbeiteten mit den Prüfarzten zusammen, um geeignete Patientenakten für den <i>Chart-Review</i> zu identifizieren. Die Mitarbeiter der teilnehmenden Einrichtungen unterzeichneten eine Vertraulichkeitsvereinbarung und unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht für die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten. Die Identität der Patienten wurde vertraulich behandelt.</p> <p>Erhebung medizinischer Daten und Überprüfung</p> <p>Die Erhebung der Daten aus Krankenakten erfolgte anhand von eCRF.</p> <p>Stichprobenverfahren</p> <p>Für den <i>Chart-Review</i> geeignete Patienten wurden konsekutiv ab dem Datum der Datenerfassung bis zum 01. Januar 2000 eingeschlossen, bis eine Anzahl von etwa 500 Patienten nach allogener HCT und 1.000 Patienten nach SOT in die Studie aufgenommen worden waren. Für die Aufnahme in die Studie war keine Mindestnachbeobachtungszeit erforderlich. Für die Patienten waren ferner keine Nachuntersuchungen für künftige Studien vorgesehen.</p>
9	Verblindung	Keine
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Analyseset</p> <p>Alle Übersichten und Analysen wurden für jede Patientenkohorte separat durchgeführt. Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) umfasste alle den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten. Es wurden Analysen getrennt für primäre, sekundäre und explorative Ziele durchgeführt.</p> <p>Analysemethode</p> <p>Kontinuierliche Variablen wurden anhand der Stichprobengröße (n; ohne fehlende Werte [Missings]), mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden durch Anzahl und Anteil in jeder Kategorie zusammengefasst. Die Zeit bis zum Auftreten von Endpunkten wurde mittels Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst.</p> <p>Handhabung und Einschränkungen fehlender oder unvoll-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ständiger Daten und Lost-to-follow-up</p> <p>Die Imputation fehlender Daten war nicht vorgesehen. Der Anteil an Patienten mit fehlenden Daten (Missings) bezüglich der in der Studie erhobenen Hauptvariablen wurde als separate Kategorie in den Tabellen dargestellt. Anhand der in dieser Studie angewandten Datenerhebungsmethoden wurde sichergestellt, dass fehlende Daten auf ein Minimum reduziert sind. Im Fall fehlender Daten zu einigen Hauptvariablen von relevantem Ausmaß wurde eine Imputation post-hoc in Betracht gezogen.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Wirksamkeitsanalysen für die retrospektive Kontrollstudie</p> <p>Der primäre Endpunkt (ORR) wurde zusammen mit dem exakten, binominalen 95 %-KI für jede Kohorte geschätzt. Die Verteilungen des OS wurden gemäß der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst dargestellt. Geeignete Regressionsmodelle wurden zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen den prognostischen Faktoren und Studienergebnissen verwendet. Die als Anteile definierten Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels 2-seitig exaktem, binomiale 95 %-KI zusammengefasst.</p> <p>Schätzung des Behandlungseffekts anhand von Vergleichen mit ATA129-Studien</p> <p>Für die vergleichenden Analysen wurde der Datensatz der retrospektiven Kontrollstudie und sowie die der verschiedenen ATA129-Studien herangezogen. In den Analysen wurde ein Ansatz der inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW) mit <i>Propensity Score</i> verwendet, um eine potenzielle Verzerrung bei der Schätzung des Behandlungseffekts zwischen der retrospektiven Kontrollstudie und den ATA129-Studien zu verringern, wobei der Propensity Score (PS= als Wahrscheinlichkeit der Behandlungszuweisung in Abhängigkeit der beobachteten Ausgangsmerkmale definiert war.</p> <p>Der PS wurde für jeden Patienten mittels multivariatem, logistischem Regressionsmodell berechnet. Variablen wie demografische Daten, Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline) und Krankheitsgeschichte wurden in das Modell einbezogen. Auf Grundlage des PS wurde eine Gewichtung für jeden Patienten abgeleitet und diese in die IPTW-Methode einbezogen, um Behandlungseffekte anhand der Endpunkte wie ORR und OS sowie anderer Variablen zu schätzen, insofern möglich.</p> <p>Zur Abschätzung der Behandlungseffekte wurde zudem eine PS-Analyse als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei dieser Methode wurde der PS verwendet, um Patienten mit einer ähnlichen Verteilung der Baseline-Charakteristika zwischen den Patienten aus der retrospektiven Kontrolle und denen aus den ATA129-Studien auszuwählen.</p>
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13	Rekrutierung	Es wurden die klinischen Daten von allen geeigneten Frauen und Männern jeglichen Alters mit Diagnose einer EBV ⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT konsekutiv zwischen 01. Januar 2000 und 31. Dezember 2018 eingeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Daten wurden global an 29 Zentren über einen Zeitraum von zwei Jahren erhoben: Oktober 2018 bis Januar 2021. Datenbankschluss war am 26. Januar 2021.
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Die Übersicht zum Patientenfluss der Studie ATA129-RS002 findet sich entsprechend im Flow-Chart der vergleichenden Studie in Abbildung 40.

Vergleichende Studie

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die vergleichende Analyse – gemäß TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
2	Hintergrund / Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Die Firma ATARA führt eine zulassungsrelevante einarmige, offen geführte Phase-III-Studie mit Tabelecleucel, einer allogenen Epstein-Barr-Virus (EBV)-spezifischen T-Zell-Immuntherapie, zur Behandlung der EBV⁺ posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) infolge allogener Stammzelltransplantation (HCT) oder solider Organtransplantation (SOT) nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie durch (Studie ATA129-EBV-302). Aufgrund des fehlenden Kontrollarms soll eine vergleichende Analyse der Daten gegenüber einer externen Kontrolle zur Bewertung des in Studie ATA129-EBV-302 beobachteten Behandlungseffekts weitere Informationen liefern.</p> <p>Rahmenbedingungen für die vergleichende Analyse</p> <p>Um geeignete Rahmenbedingungen für die vergleichende Analyse zu schaffen, wurde zunächst die Meinung von Experten eingeholt, ferner 2019 ein Steering-Komitee (Lenkungsausschuss) zusammengesetzt aus internen Experten für Biostatistik, Gesundheitsökonomie, Epidemiologie und klinische Wissenschaft sowie aus zwei externen Experten für Pharmakoepidemiologie eingerichtet. Das Steering-Komitee beriet bei der Auswahl geeigneter Methoden zur Anpassung an potenzielle Verzerrungen, die mit der Verwendung von Beobachtungsdaten verbunden sind, wie z. B. Verzerrung aufgrund von Selektion, Störfaktoren und <i>Immortal time bias</i>. Die Bewertung eines vergleichbaren Randomisierungszeitpunkts zwischen klinischen Studien und Beobachtungsdaten erforderte die Auswahl eines geeigneten Indexdatums, zu dem die Patienten die Eignungskriterien und Behandlungszuweisung erfüllten. Um dies zu berücksichtigen und eine Verzerrung durch <i>Immortal time bias</i> auszuschließen, wurde der Beginn der nächsten Therapielinie als Indexdatum vorgeschlagen. Ferner wurde eine gepoolte Analyse zur Erhöhung der Stichprobengröße und Berücksichtigung der Heterogenität der Population empfohlen.</p> <p>Weiterhin wurde eine Literaturrecherche zu EBV⁺ PTLD durchgeführt, um potenzielle Störfaktoren sowie wichtige prognostische Faktoren zu ermitteln. Diese Faktoren wurden weitergehend auf ihre klinische Bedeutung und Prävalenz bei den Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie sowie externen Kontrolle (retrospektiver <i>Chart-Review</i> ATA129-RS002) hin untersucht.</p>
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode [Stichprobennahme, Studienorte], Rekrutierungsaufbau [Vorgehensweise], Studienorganisation [Setting])	<p>Studienpopulation</p> <p>Die Studienpopulation für diese Analyse entsprach der vorgeschlagenen Indikation (d. h. Patienten mit EBV⁺ PTLD infolge HCT und nach Versagen von Rituximab oder infolge SOT und nach Versagen von Rituximab plus Chemotherapie) gemäß Empfehlungen der aktuellen Behandlungsrichtlinien.</p> <p>Insgesamt wurden 167 EBV⁺ PTLD-Patienten anhand der Studie ATA129-RS002 identifiziert: 81 Pat. nach HCT und Versagen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Rituximab sowie 86 Pat. nach SOT und Versagen von Rituximab plus Chemotherapie. Von den insgesamt 167 Patienten hatten 84 Pat. (n=36 HCT-Kohorte, n=48 SOT-Kohorte) eine nächste systemische Therapielinie erhalten; diese 84 Patienten bildeten den externen Kontrollarm.</p> <p>Um alle verfügbaren Daten nutzen zu können, wurden sämtliche Patienten mit vorangegangener HCT und Versagen von Rituximab sowie mit vorangegangener SOT und Versagen von Rituximab plus Chemotherapie aus der Studie ATA129-EBV-302 (Intervention) und die entsprechenden Patienten aus der Studie ATA129-RS002 (Kontrolle) in die vergleichende Analyse einbezogen.</p> <p>Der Interventionsarm bestand aus 27 Patienten der Studie ATA129-EBV-302 (Stichtag 07. Mai 2021), darunter 14 HCT-Patienten, bei denen Rituximab zuvor versagt hatte, und 13 SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemotherapie zuvor versagte.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Keine
5	Studienziel	Ziel der vergleichenden Analyse war die Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) von Patienten, die in der zulassungsrelevanten Studie ATA129-EBV-302 mit Tabelecleucel behandelt worden waren, mit dem Überleben von Patienten, die unter realen Praxisbedingungen mit der Standardbehandlung (ausgewählt aus dem <i>Chart-Review</i> ATA129-RS002) behandelt worden waren
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Endpunkt</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wurde als Endpunkt für die vergleichende Analyse gewählt, da es genau unter realen Praxisbedingungen bewertet werden kann. Im Gegensatz dazu weisen die aus der Überprüfung von Krankenakten unter realen Praxisbedingungen gewonnenen Daten zur Ansprechrate einige Limitationen auf, einschließlich des Fehlens standardisierter Prozeduren und Zeitpunkte zur Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung, zeitlicher Änderungen in der Behandlung und der Technologie, schwankenden Bewertungshäufigkeiten und Unterschieden in der praktischen Anwendung der Behandler. Aufgrund dieser Faktoren wurde das OS als Endpunkt für diese Analyse gewählt.</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Anhand der Studie ATA129-RS002 wurden insgesamt 167 EBV⁺ PTLD-Patienten identifiziert: 81 Pat. nach HCT und Versagen von Rituximab sowie 86 Pat. nach SOT und Versagen von Rituximab plus Chemotherapie. Von den insgesamt 167 Patienten hatten 84 Pat. (n=36 HCT-Kohorte, n=48 SOT-Kohorte) eine nächste systemische Therapielinie erhalten; diese 84 Patienten bildeten den externen Kontrollarm.</p> <p>Um alle verfügbaren Daten nutzen zu können, wurden sämtliche Patienten mit vorangegangener HCT und Versagen von Rituximab sowie mit vorangegangener SOT und Versagen von Rituximab plus Chemotherapie aus der Studie ATA129-EBV-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>302 (Intervention) und die entsprechenden Patienten aus der Studie ATA129-RS002 (Kontrolle) in die vergleichende Analyse einbezogen.</p> <p>Der Interventionsarm bestand aus 27 Patienten der Studie ATA129-EBV-302 (Stichtag 07. Mai 2021), darunter 14 HCT-Patienten, bei denen Rituximab zuvor versagt hatte, und 13 SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemotherapie zuvor versagte.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Indexdatum (Randomisierungspunkt) für das OS</p> <p>Es wurden nur Patienten, die überlebten und nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie die nächste systemische Therapielinie erhielten, als am besten geeignete Population aus Studie ATA129-RS002 für den Vergleich mit Patienten, die Tabelecleucel in Studie ATA129-EBV-302 erhalten hatten, erachtet.</p> <p>Aufgrund des Fehlens einer ad-hoc-Randomisierung wurde die Wahl des geeigneten Indexdatums (Zeitpunkt Null) sorgfältig erwogen, um eine Verzerrung bei Schätzung des Effekts zwischen den Vergleichsarmen zu verringern. Das Indexdatum (Randomisierungszeitpunkt) wurde als Startdatum des Beginns der nächsten systemischen Therapie in Studie ATA129-RS002 definiert, das mit Gabe der ersten Dosis Tabelecleucel in Studie ATA129-EBV-302 übereinstimmt.</p> <p><i>Propensity Score (PS)-basierte Gewichtung:</i> Zur vollständigen Nutzung aller Beobachtungen für eine bessere Präzision bei Schätzung des potenziellen OS-Nutzens von Tabelecleucel und für eine bessere Repräsentation der realen Population mit einem größeren Stichprobenumfang, wurde eine PS-basierte Gewichtungsstrategie anstelle des PS-basierten Matchings verwendet. Es wurden die folgenden zwei Gewichtungsmethoden angewendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> Inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW): Bei dieser Methode erhielten die behandelten Patienten eine Gewichtung von $1/PS$ und die Kontrollpatienten eine Gewichtung von $1/(1-PS)$. Mittels der IPTW wird der durchschnittliche Behandlungseffekt in der gesamten Population geschätzt. Gewichtung der Standard-Sterblichkeitsrate (SMRW): Die behandelten Patienten erhielten eine Gewichtung von 1 und die Kontrollpatienten eine Gewichtung von $PS/(1-PS)$. Bei der SMRW-Methode werden die Kontrollpatienten neu gewichtet, damit sie repräsentativ für die behandelten Patienten sind, woraus sich eine Schätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts bei der behandelten Population ergibt.
9	Verblindung	Keine
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Es wurde eine gepoolte Analyse der HCT- und SOT-Kohorten durchgeführt, um die Daten in vollem Umfang zur Verbesserung der Schätzgenauigkeit nutzen zu können sowie die Aussagekraft

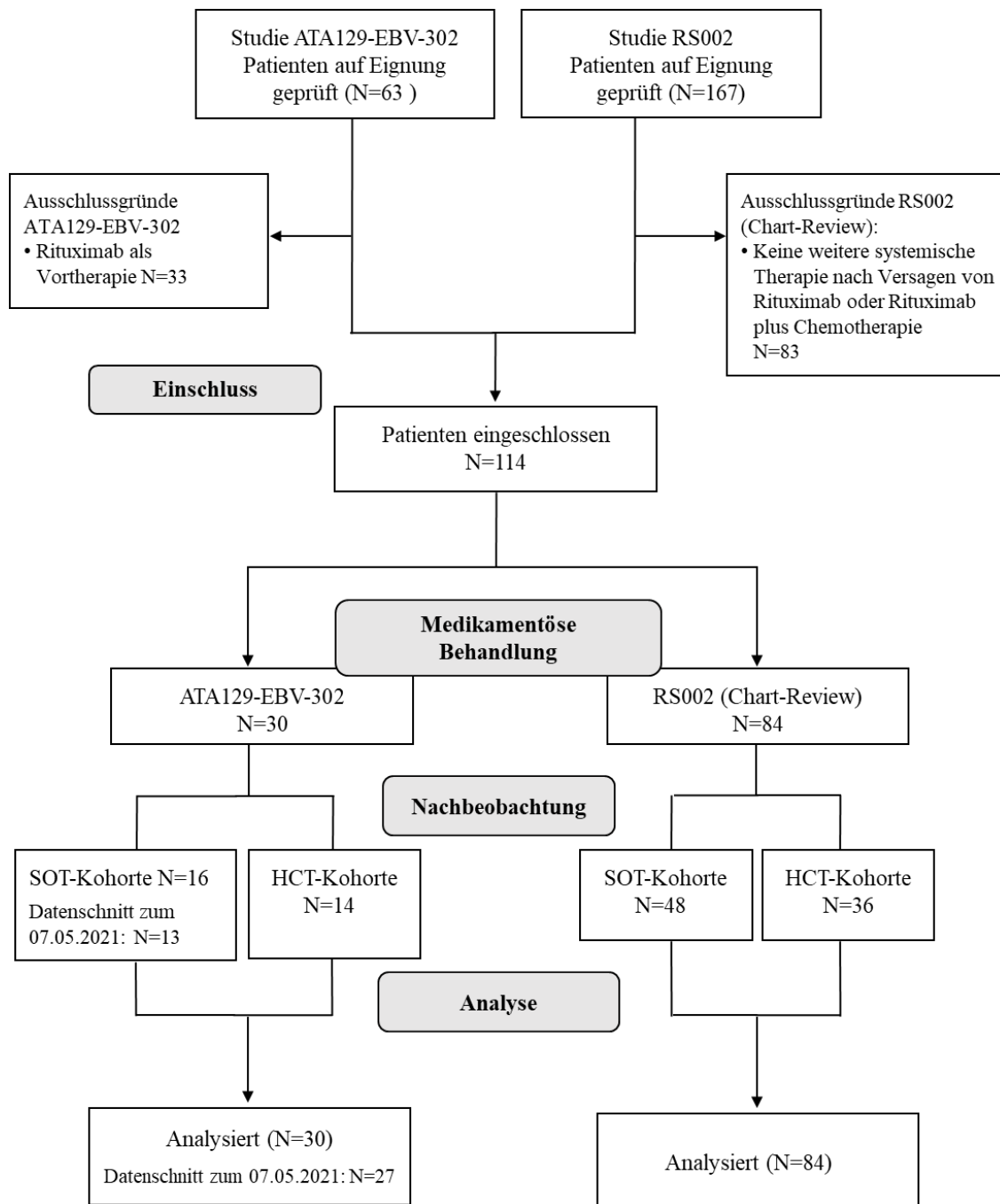
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu erhöhen und um wichtige prognostische Faktoren in dieser heterogenen Population zu berücksichtigen. Zur Hypothesenbildung wurde eine deskriptive OS-Analyse für die HCT- und SOT-Kohorten durchgeführt.</p> <p>Statistische Methoden und Analyse</p> <p>Der externe Kontrollarm zur Studie ATA129-EBV-302 wurde aus den Patienten der Studie ATA129-RS002 gebildet, deren Daten anhand von Krankenakten erhoben worden waren. Die Charakteristika dieser Patienten zu Studienbeginn (Baseline) wurden mit denen der in Studie ATA129-EBV-302 eingeschlossenen Patienten verglichen. Um die Ausgewogenheit potenzieller Störfaktoren wesentlich zwischen dem Interventions- und Kontrollarm zu verbessern, wurden auf Grundlage des PS die Methoden IPTW und SMRW angewandt.</p> <p>Bildung eines externen Kontrollarms</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ATA129-EBV-302 wurden auf die Patienten des <i>Chart-Review</i> angewandt, für die im Rahmen der Überprüfung der Krankenakten Daten erhoben wurden. Der externe Kontrollarm wurde somit nur anhand der Informationen zu Beginn der Studie (Baseline; zum Zeitpunkt der Randomisierung oder davor) gebildet.</p> <p>Es wurden die Charakteristika der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose und zu Beginn der nächsten systemischen Therapielinie (für Studie ATA129-RS002), die Transplantationscharakteristika sowie zeitbezogene Variablen dargestellt.</p> <p>Alle kontinuierlichen Variablen wurden unter Verwendung einer gültigen Messung (n), anhand des Medians, 25. Perzentils (Q1) und 75. Perzentils (Q3), des Minimums und Maximums zusammengefasst. Alle kategorischen Variablen wurden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst.</p> <p>Die <i>Propensity Score</i>-basierten IPTW- und SMRW-Methoden wurden wie folgt angewandt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der PS war definiert als die bedingte Wahrscheinlichkeit, mit Tabelecleucel behandelt worden zu sein, basierend auf präspezifizierten Störfaktoren einschließlich individueller demografischer Baseline-Charakteristika und prognostischer Faktoren. Im Vergleich zu einer ad-hoc-Randomisierung wie in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ist der PS eine post-hoc-Randomisierungstechnik, um die Situation in RCT durch Ausgleich der Kovariaten zum Zeitpunkt der Randomisierung nachzubilden, wodurch der Selektionsbias erheblich in Beobachtungsstudien reduziert werden kann. Auf Grundlage der Literaturrecherche waren die folgenden prognostischen Faktoren mit dem OS assoziiert und wurden potenziell berücksichtigt, um die Wahrscheinlichkeit der Probanden für eine Behandlung mit Tabelecleucel (d. h. <i>Propensity Score</i>) abzuschätzen: <ul style="list-style-type: none"> - Alter bei PTLD-Diagnose, - Ansprechen auf Rituximab, Erstbehandlung, - Beteiligung mehrerer Lokalisationen im Knochenmark, - Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Transplantationsorgan-Typ, - PTLD-Stadium, - ECOG-Status, - Geschlecht, - Zeit von der Transplantation bis zur PTLD-Diagnose, - Reduktion der Immunsuppression bei PTLD-Diagnose, - Komorbiditäten zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose, - In einer Sensitivitätsanalyse wurde ein internationaler Prognose-Index verwendet, der die folgenden 5 Faktoren umfasst (jeder Faktor wurde mit 1 Punkt gewichtet): Alter ≥ 60 Jahre; erhöhter LDH-Spiegel; Ann-Arbor-Stadium-III oder -IV der Erkrankung; ECOG-Status ≥ 2; extranodale Lokalisationen ≥ 2. <p>Die endgültigen Variablen wurden gemäß Literatur, Datenverfügbarkeit und klinischer Relevanz bestimmt und in ein logistisches Regressionsmodell zur Schätzung des PS aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altersrisiko zu Beginn der nächsten systemischen Therapielinie (hoch [≥ 60 Jahre] vs. niedrig [< 60 Jahre]) - Geschlecht (weiblich vs. männlich) - LDH-Risiko (hoch [≥ 250 U/l], niedrig [< 250 U/l] oder fehlend) - frühes Auftreten einer PTLD (ja [≤ 100 Tage bei HCT oder ≤ 2 Jahre bei SOT] vs. nein [> 100 Tage bei HCT oder > 2 Jahre bei SOT]) - Transplantationstyp (HCT vs. SOT) - extranodale Lokalisationen der PTLD-Therapien (ja vs. nein) - Anzahl früherer Therapielinien (≥ 2 vs. 1) - Zeit (Monate) von der PTLD-Diagnose bis zum ersten Rezidiv/Datum der Therapieresistenz <p>2. PS-basierte Gewichtung: Zur vollständigen Nutzung aller Beobachtungen für eine bessere Präzision bei der Schätzung des potenziellen OS-Nutzens von Tabelecleucel und für eine bessere Repräsentation der realen Population mit einem größeren Stichprobenumfang, wurde eine <i>Propensity Score</i>-basierte Gewichtungsstrategie anstelle des <i>Propensity Score</i>-basierten Matchings verwendet. Es wurden die folgenden zwei Gewichtungsmethoden angewendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. IPTW: Bei dieser Methode erhielten die behandelten Patienten eine Gewichtung von $1/Propensity\ Score$ und die Kontrollpatienten eine Gewichtung von $1/(1-Propensity\ Score)$. Mittels der IPTW wird der durchschnittliche Behandlungseffekt in der gesamten Population geschätzt. b. SMRW: Bei der SMRW-Methode werden die Kontrollpatienten neu gewichtet, damit sie repräsentativ für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelten Patienten sind, woraus sich eine Schätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts bei der behandelten Population ergibt.</p> <p>3. Die Verteilung der Baseline-Charakteristika wurde infolge der PS-basierten Gewichtung bewertet sowie die standardisierte Differenz vor und nach der <i>Propensity Score</i>-basierten Gewichtung für jede Kovariate. Als Faustregel gilt, dass eine standardisierte mittlere Differenz <0,1 auf ein gutes Gleichgewicht hinweist. Es wurde ebenfalls eine grafische Beurteilung der Differenz für jede Kovariate sowie der <i>Propensity Score</i>-Verteilung durchgeführt.</p> <p>Endpunkt-Analyse</p> <p>Das Gesamtüberleben war definiert vom Startdatum der nächsten systemischen Therapielinie (d. h. dem Datum der ersten Tabelecleucel-Dosis bei Patienten in Studie ATA129-EBV-302 und dem Datum des Beginns der nächsten systemischen Therapielinie nach Versagen von Rituximab [HCT] oder Rituximab plus Chemotherapie [SOT] bei Patienten in Studie ATA129-RS002) bis zum Tod, Lost-to-follow-up oder dem Ende der Nachbeobachtung (oder dem Stichtag), je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Das Time-to-Event-Ereignis OS wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers und 95 %-Konfidenzintervalls (KI) berichtet. Es wurden sowohl ungewichtete als auch gewichtete KM-Kurven unter Verwendung der IPTW- und SMRW-Methode dargestellt. Der Unterschied im OS wurde zwischen dem externen Kontrollarm (Patienten aus Studie ATA129-RS002) und dem Behandlungsarm (Patienten aus Studie ATA129-EBV-302) mit Hilfe von ungewichteten oder gewichteten <i>Log-Rank</i>-Tests verglichen. Der OS-Nutzen von Tabelecleucel im Vergleich zur Standardbehandlung wurde als <i>Hazard Ratio</i> mit 95 %-KI unter Verwendung ungewichteter oder gewichteter <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Regressionsmodelle mittels einer robusten „Sandwich“-Varianzschätzung quantifiziert. In der Analyse zum Überleben wurde die Überlebenszeit im Kontrollarm trunziert, um der Nachbeobachtungszeit in Studie ATA129-EBV-302 zu entsprechen.</p>
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Informationen zu den Patienten</p> <p>Insgesamt wurden 27 Patienten aus Studie ATA129-EBV-302 (Datenstichtag 07. Mai 2021) in die Analyse eingeschlossen, davon 14 Patienten (51,9 %) mit EBV⁺ PTLD nach HCT, die vor Studieneintritt ein Rezidiv erlitten hatten oder unter Rituximab therapieresistent (R/R) waren, und 13 Patienten (48,1 %) mit EBV⁺ PTLD nach SOT und R/R unter Rituximab plus Chemotherapie vor Studieneintritt.</p> <p>Für den externen Kontrollarm (Studie ATA129-RS002) wurden insgesamt 84 Patienten in die Analyse eingeschlossen, davon 36 Patienten (42,9 %) mit EBV⁺ PTLD nach HCT und R/R unter Rituximab und 48 Pat. (57,1 %) mit EBV⁺ PTLD nach SOT und R/R unter Rituximab plus Chemotherapie.</p>
13	Rekrutierung	<p>Studie ATA129-EBV-302</p> <p>Startdatum (Datum der Haupt-Einverständiserklärung): 26. Juni 2018</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschluss des ersten Patienten: 27. Juni 2018</p> <p>Datum des Datenschnitts: 07. Mai 2021</p> <p>Studienabschluss des letzten Patienten: Die Studie läuft derzeit noch.</p> <p>Studie ATA129-RS002</p> <p>Es wurden konsekutiv die klinischen Daten von allen Frauen und Männern jeglichen Alters mit der Diagnose einer EBV⁺ PTLD nach allogener HCT oder SOT zwischen 01. Januar 2000 und 31. Dezember 2018 eingeschlossen.</p> <p>Die Daten wurden global an 29 Zentren im Zeitraum Oktober 2018 bis Januar 2021 erhoben.</p> <p>Die Datenbank wurde am 26. Januar 2021 geschlossen.</p>
a: nach TREND 2004.		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Abbildung 40: Flow-Chart zum Patientenfluss der vergleichenden Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
