

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Tabelecleucel

Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Hintergrund | 7 |
| 1 Fragestellung | 8 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien | 9 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 9 |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien | 10 |
| 2.2.1 Studie ALLELE | 11 |
| 2.2.2 Studie EBV-CTL-201 | 15 |
| 2.3 Endpunkte | 18 |
| 2.3.1 Mortalität | 19 |
| 2.3.2 Morbidität | 20 |
| 2.3.3 Lebensqualität | 22 |
| 2.3.4 Sicherheit | 23 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte | 25 |
| 2.4 Statistische Methoden | 26 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 28 |
| 2.6 Indirekter Vergleich | 28 |
| 2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs | 31 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien | 32 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 32 |
| 3.2 Mortalität | 37 |
| 3.3 Morbidität | 40 |
| 3.4 Lebensqualität | 40 |
| 3.5 Sicherheit | 40 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse | 46 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tabelecleucel | 46 |
| 4.2 Design und Methodik der Studien | 47 |
| 4.3 Mortalität | 51 |
| 4.4 Morbidität | 52 |
| 4.5 Lebensqualität | 52 |
| 4.6 Sicherheit | 52 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 54 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 55 |
| Referenzen | 58 |
| Anhang | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Behandlungsalgorithmus von Tabelecleucel gemäß Fachinformation | 8 |
| Tabelle 2: | Übersicht über die Studienbasis | 9 |
| Tabelle 3: | Charakterisierung der Studie ALLELE..... | 11 |
| Tabelle 4: | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ALLELE | 14 |
| Tabelle 5: | Charakterisierung der Intervention in der Studie ALLELE | 14 |
| Tabelle 6: | Charakterisierung der Studie EBV-CTL-201 | 15 |
| Tabelle 7: | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie EBV-CTL-201..... | 17 |
| Tabelle 8: | Charakterisierung der Intervention in der Studie EBV-CTL-201..... | 18 |
| Tabelle 9: | Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 19 |
| Tabelle 10: | Einteilung Schweregrad und Management von „Aufflackern der Tumorerkrankung“ | 23 |
| Tabelle 11: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ALLELE | 25 |
| Tabelle 12: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EBV-CTL-201 | 26 |
| Tabelle 13: | Identifizierte und berücksichtige Confounder im indirekten Vergleich | 29 |
| Tabelle 14: | Allgemeine Angaben der Studie ALLELE..... | 32 |
| Tabelle 15: | Allgemeine Angaben der Studie EBV-CTL-201 | 33 |
| Tabelle 16: | Charakterisierung der Studienpopulation der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 | 34 |
| Tabelle 17: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 36 |
| Tabelle 18: | Folgetherapien in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 | 37 |
| Tabelle 19: | Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ALLELE zum Zeitpunkt der Interimsanalyse; FAS ¹ (Datenschnitt: 05.11.2021)..... | 37 |
| Tabelle 20: | Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie EBV-CTL-201; FAS (finaler Datenschnitt)..... | 39 |
| Tabelle 21: | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 41 |
| Tabelle 22: | UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 41 |
| Tabelle 23: | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 | 43 |
| Tabelle 24: | SUE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 44 |
| Tabelle 25: | UE von besonderem Interesse in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 | 44 |
| Tabelle 26: | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALLELE | 56 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie EBV-CTL-201 | 57 |
| Tabelle 28: Behandlungsalgorithmus der Studie ALLELE..... | 61 |
| Tabelle 29: Behandlungsalgorithmus der Studie EBV-CTL-201 | 62 |
| Tabelle 30: Ergebnisse zum Gesamtansprechen in der Studie ALLELE zum Zeitpunkt der Interimsanalyse; FAS ¹⁾ (Datenschnitt: 05.11.2021) | 63 |
| Tabelle 31: Ergebnisse zum Gesamtansprechen in der Studie EBV-CTL-201; FAS (finaler Datenschnitt) | 64 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE – SOT-Kohorte nach R-Chemo..... | 38 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE – HCT-Kohorte nach R-Chemo | 38 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – SOT-Kohorte nach R-Chemo..... | 39 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – HCT-Kohorte | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EBV ⁺ | Epstein-Barr-Virus positiv |
| eCRF | elektronischer Datenerhebungsbogen |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| CR | Komplette Remission |
| CTL | Zytotoxische T-Lymphozyten |
| DLI | Donor-Lymphozyten-Infusion |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life 5-Dimension 5-Level |
| FACT-Lym | Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma |
| FAS | Full Analysis Set |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HCT | Stammzelltransplantation |
| HLA | Humanes Leukozytenantigen |
| IORA | Independent Oncologic Response Adjudication |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IR | Unbestimmtes Ansprechen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| LYRIC | Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| N | Anzahl |
| PASS | Post-Authorisation Safety Study |
| PD | Krankheitsprogression |
| PR | Partielle Remission |
| PT | Preferred Term |
| PTLD | Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Stabile Erkrankung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SOT | Solide Organtransplantation |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

Hintergrund

Tabelecleucel (Ebvallo®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tabelecleucel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tabelecleucel in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 17. April 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Tabelecleucel (Ebvallo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [21]:

Behandlung der rezidierten oder refraktären Epstein-Barr-Virus positiven Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung (EBV⁺PTLD) ab 2 Jahren, mit mindestens einer vorherigen Behandlung. Bei Personen mit solider Organtransplantation (SOT) umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Gemäß Fachinformation enthält die empfohlene Dosis 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je kg Körpergewicht der behandelten Person. Tabelecleucel wird aus T-Zellen hergestellt, die von geeigneten menschlichen Spendern gewonnen werden. Eine Tabelecleucel-Charge wird für jede Patientin / jeden Patienten aus dem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten Restriktion des humanen Leukozytenantigens (HLA) ausgewählt. Der Auswahlprozess selbst ist in der Fachinformation nicht beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass diese durch den pU durchgeführt wird. Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patientinnen und Patienten Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35; etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

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

Tabelle 1: Behandlungsalgorithmus von Tabelecleucel gemäß Fachinformation [21]

| Beobachtetes Ansprechen ¹⁾ | Maßnahme |
|---------------------------------------|--|
| Komplette Remission (CR) | Einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn eine Patientin / ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Tabelecleucel empfohlen. |
| Partielle Remission (PR) | Einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn eine Patientin / ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Tabelecleucel empfohlen. |
| Stabile Erkrankung (SD) | Einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen. |
| Krankheitsprogression (PD) | Einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen. |
| Unbestimmtes Ansprechen (IR) | Einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen. |

¹⁾ Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.

Abkürzungen: HLA: Humanes Leukozytenantigen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| Studien zum Wirkstoff | | | | |
| ALLELE (ATA129-EBV-302) ¹⁾ | Ja | Ja | Ja | - |
| EBV-CTL-201 ²⁾ | Ja | Ja | Ja | - |
| 11-130 ²⁾ | Ja | Ja | Nein | Abweichung von der FI, da kein definierter Behandlungsalgorithmus. Unvollständige Sicherheitsdaten. |
| 95-024 ²⁾ | Ja | Ja | Nein | Abweichung von der FI, da kein definierter Behandlungsalgorithmus. Nur eine Person des vorliegenden AWG wurde mit einer FI-konformen Dosierung behandelt. |
| ATA129-EAP-901 ²⁾ | Ja | Ja | Nein | Nachbeobachtung lediglich bis 30 Tage nach letzter Dosis. Unvollständige Sicherheitsdaten, keine relevanten Wirksamkeitsdaten. Laufende Studie. |
| ATA129-SPU ²⁾ | Ja | Ja | Nein | Kein SAP oder Protokoll aufgesetzt. Retrospektive Auswertung von durch klinisches Personal dokumentierten Daten. Unvollständige Sicherheitsdaten, keine relevanten Wirksamkeitsdaten. |
| Studien zu externen Kontrollen | | | | |
| ATA129-RS002 ³⁾ | Ja | Ja | Nein | Siehe Kapitel 2.6. |
| Dobrovina et al. 2012 | Ja | Ja | Nein | Einsatz einer experimentellen Zelltherapie (EBV-spezifische CTL oder DLI). Kein Vergleich mit Tabelecleucel durchgeführt |
| Luo et al. 2020 | Ja | Ja | Nein | Einsatz einer experimentellen Zelltherapie (EBV-spezifische CTL oder DLI). Kein Vergleich mit Tabelecleucel durchgeführt |
| Kazi et al. 2019 | Ja | Ja | Nein | Einsatz einer experimentellen Zelltherapie (EBV-spezifische CTL). Kein Vergleich mit Tabelecleucel durchgeführt |

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien berücksichtigt.

³⁾ In einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator wurden Patientinnen und Patienten der Studie ATA129-RS002 als Kontrollen berücksichtigt und mit Personen der pivotalen Studie ALLELE verglichen (siehe Kapitel 2.6).

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten; DLI: Donor-Lymphozyten-Infusionen; EBV: Epstein-Barr-Virus; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Doubrovina et al. 2012

Bei Doubrovina et al. (2012) [19] handelt es sich um eine monozentrische Kohortenstudie, in der die Erfahrungen und Ergebnisse einer 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 (HCT) berichtet wurden. Von den insgesamt 49 eingeschlossenen Personen waren 22 bereits mit Rituximab vorbehandelt, von denen 9 eine Behandlung mit DLI und 13 eine Behandlung mit EBV-CTL erhielten. Insgesamt ist die Studie jedoch nicht relevant für die Nutzenbewertung, da es sich bei den eingesetzten Interventionen um experimentelle Therapien mit unselektierten oder EBV-spezifischen T-Zellen handelt und ein Vergleich mit Tabelecleucel nicht vorliegt.

Luo et al. 2020

Datengrundlage der Publikation von Luo et al. 2020 [25] ist eine retrospektive Auswertung von Krankenakten von 2.571 Personen, die eine haploidentische Stammzellentransplantation zwischen den Jahren 2010 und 2017 am Peking University Institute of Hematology, China erhalten haben. Übergeordnetes Ziel war die Identifikation spezifischer Prädiktoren für die Prognose einer EBV⁺PTLD. Die Publikation fokussiert sich auf Ergebnisse von an EBV⁺PTLD erkrankten Personen, die Rituximab erhielten, und präsentiert zudem Ergebnisse für 23 Personen, die eine Zweitlinientherapie mit DLI, EBV-CTL und/oder Chemotherapie in Kombination erhielten. Insgesamt ist auch diese Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung, da es sich bei den eingesetzten Interventionen um experimentelle Therapien mit DLI oder CTL handelt, ein Vergleich mit Tabelecleucel nicht vorliegt und zudem die Übertragbarkeit des Versorgungskontexts unklar ist.

Kazi et al. 2019

Bei Kazi et al. (2019) [24] handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Personen mit EBV⁺PTLD (SOT und HCT), die eine EBV-spezifische Zweitlinientherapie einer schottischen CTL-Bank erhalten hatten, nachdem sie auf konventionelle Therapien versagt hatten oder die ungeeignet für eine Chemotherapie waren. Die Ergebnisse sind lediglich als „Letter to the Editor“ publiziert und der Umfang der Ergebnispräsentation ist dementsprechend limitiert. Analog zu den Studien von Luo et al. (2020) und Doubrovina et al. (2012) handelt es sich auch hier um eine experimentelle Therapie mit EBV-CTL und ein Vergleich mit Tabelecleucel wurde nicht durchgeführt. Die Studie ist damit nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Zur Nutzenbewertung für Tabelecleucel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Tabelecleucel [26].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [20].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien ALLELE (ATA129-EBV-302) [11,12,13] und EBV-CTL-201 [8,9,10]. Zusätzlich zusammenfassende Analysen des pU zu den Studien im Rahmen des Zulassungsprozesses [3,4,5,6,7].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tabelecleucel basieren auf der Zulassungsstudie ALLELE (ATA129-EBV-302) und der Studie EBV-CTL-201. Die Studien und die Interventionen werden in Tabelle 3 bis Tabelle 8 charakterisiert.

2.2.1 Studie ALLELE

In der Studie ALLELE sind Personen mit EBV⁺PTLD mit SOT und HCT eingeschlossen. Die Gruppe der Personen mit SOT teilt sich weiter auf, abhängig von der Chemotherapie-Vorbehandlung. Gemäß Fachinformation sind nur Personen mit Chemotherapie-Vorbehandlung vom Tabelecleucel-Anwendungsgebiet umfasst, es sei denn sie sind nicht für eine Chemotherapie geeignet. Da eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie bei Personen mit SOT mit alleiniger Rituximab-Vorbehandlung nicht dokumentiert ist, werden diese Personen aus der SOT-Kohorte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ALLELE

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|---|
| Design und Studienablauf | <p>ALLELE ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel für die Behandlung von EBV⁺PTLD bei (a) SOT nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie oder (b) HCT nach Versagen von Rituximab.</p> <p>Zunächst erfolgte eine Prüfung der Verfügbarkeit von HLA-kompatiblen Tabelecleucel für jede Person innerhalb von 21 Tagen vor dem Screening. Das Screening war wiederum innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme der Person in die Studie vorgesehen. In der Behandlungsphase wird Tabelecleucel intravenös in 5-wöchigen (35 Tage) Behandlungszyklen an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. Am Ende jedes Zyklus wird das Ansprechen jeder Person einer klinischen und radiologischen Bewertung durch das Prüfpersonal und einer unabhängigen Prüfung (IORA) unterzogen, wobei die Ansprechkriterien der Lugano-Klassifikation mit der LYRIC-Modifikation verwendet werden. Die klinische Entscheidung basiert jedoch auf der Beurteilung des Prüfpersonals.</p> <p>Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis ein maximales Ansprechen, eine inakzeptable Toxizität, der Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen Therapie oder ein Versagen von Tabelecleucel bei bis zu 2 verschiedenen (SOT-Kohorte) oder bis zu 4 verschiedenen (HCT-Kohorte) HLA-Restriktionen eintritt.</p> <p>Nach Behandlungsende oder -abbruch werden die Probanden alle 3 Monate bis 24 Monate nach Tag 1 des 1. Zyklus auf ihr Ansprechen untersucht und danach alle 6 Monate für bis zu 5 Jahre nach dem ersten Tag des 1. Zyklus, um den Überlebensstatus zu bestimmen.</p> <p>Bei einem Therapieabbruch waren die Testpersonen angehalten die weiteren im Protokoll definierten Studienvisiten zu absolvieren.</p> |
| Population | <p>Vor dem Screening wurde die grundsätzliche Verfügbarkeit von teilweise HLA-kompatiblen und restringiertem Tabelecleucel für die jeweilige Testperson geprüft.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige SOT von Niere, Leber, Herz, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm oder einer jeglichen Kombination dieser Organe (SOT-Kohorte) oder vorherige allogene Stammzelltransplantation (HCT-Kohorte). • Diagnose einer lokal beurteilten, mittels Biopsie nachgewiesenen EBV⁺PTLD. • Verfügbarkeit von geeignetem, teilweise HLA-kompatiblen und restringiertem Tabelecleucel wurde durch den Sponsor bestätigt. • Anhand der Ansprechkriterien gemäß Lugano-Klassifikation mittels PET/CT messbare 18F-Desoxyglukose-affine systemische Erkrankung (Deauville-Score ≥ 3). Sofern kontraindiziert oder seitens der lokalen Praxis vorgeschrieben, kann eine MRT durchgeführt werden. • 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 |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|--|
| | <p>Chemotherapie (SOT-Subgruppe B) zur Behandlung von PTLD. Ein Therapieversagen wird anhand des Ansprechens auf Rituximab wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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) <u>oder</u> ○ Nicht-Erreichen einer CR oder 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) <u>oder</u> ○ 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 die Person einer allogenen HCT unterzog, um ein Lymphom, ist eine Bestätigung des EBV⁺ PTLD-Rezidivs mittels Biopsie erforderlich. <ul style="list-style-type: none"> ● ECOG-PS ≤ 3 bei Personen ≥ 16 Jahre; Lansky-Score ≥ 20 bei Kindern < 16 Jahre. ● Adäquate Organfunktion definiert anhand der absoluten Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gesamtbilirubin. ● Nur HCT-Kohorte: Zugrundeliegende Primärerkrankung (akutes lymphoides oder myeloides Malignom), aufgrund derer sich die Patientin / der Patient einer Transplantation unterzog, in morphologischer Remission. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorliegen eines Burkitt-Lymphoms, klassischen Hodgkin-Lymphoms oder eines jeglichen T-Zell-Lymphoms. ● Tägliche Einnahme von Steroiden > 0,5 mg/kg Prednison oder Glukokortikoid-Äquivalent, Methotrexat oder extrakorporale Photopherese. ● Unbehandelte ZNS-PTLD oder ZNS-PTLD, für die die Person zum Zeitpunkt des Einschlusses eine aktiv auf das ZNS-gerichtete Chemotherapie (systemisch oder intrathekal) oder Strahlentherapie erhält. ● Vermutete oder bestätigte Graft-versus-Host-Erkrankung Grad ≥ 2 zum Zeitpunkt des Einschlusses gemäß Konsens-Bewertungssystem des Center for International Blood and Marrow Transplant Research. ● Anhaltende oder kürzlich erfolgte Anwendung eines Checkpoint-Inhibitors innerhalb von drei Arzneimittel-Halbwertszeiten seit der letzten Dosis bis zum Einschluss in die Studie. ● Bedarf einer blutdrucksteigernden Maßnahme oder Atemhilfe. ● Behandlung mit EBV-CTL oder chimären, gegen B-Zellen gerichtete Antigenrezeptor-T-Zellen (SOT- oder HCT-Kohorten) oder DLI innerhalb von 8 Wochen vor Studieneinschluss (nur HCT-Kohorte). ● Nur HCT-Kohorte: Aktive Adenovirus-Virämie. |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | <p>Geprüft auf Verfügbarkeit von Tabelecleucel: N = 130 Gescreent gesamt: N = 63 Eingeschlossen: N = 43 SOT-Kohorte: N = 29, davon vorbehandelt mit Rituximab (SOT-R): N = 13 vorbehandelt mit Rituximab und Chemotherapie (SOT-R-Chemo): N = 16 HCT-Kohorte: N = 14</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte | <p>Studienzentren 24 Studienzentren in den USA (19), Australien (3), Frankreich (1) und Großbritannien (1).</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Person: 27.06.2018 Einschluss letzte Person: n. b. (rekrutierend) Studienende: Laufende Studie Datenschnitte: 10.08.2020; 05.01.2021; 07.05.2021; 05.11.2021 (alles Interimsanalysen)¹⁾</p> |
| Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primärer Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) in der SOT-Kohorte oder HCT-Kohorte, definiert als Anteil an Personen mit Erreichen einer CR oder PR nach Verabreichung von Tabelecleucel mit bis zu 2 verschiedenen HLA-Restriktionen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</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 • Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zum besten Ansprechen • Gesamtüberleben • Raten an Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden (nur SOT-Kohorte) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Dauerhafte Ansprechraten (CR + PR, > 6 Monate anhaltend) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung • EQ-5D • FACT-Lym • Zusammenhänge im Anwendungsgebiet (Zytokinprofil und klinische Aktivität/Wirksamkeit; EBV-CTL-Vorstufen und Wirksamkeit/Sicherheit) • Zusammenhang des Zytokinprofils mit klinischer Aktivität und Wirksamkeit |

¹⁾ Gemäß Angaben des pU waren die ersten beiden Datenschnitte geplant. Die beiden weiteren Datenschnitte erfolgten im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die EMA.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten; EBV*: Epstein-Barr-Virus positiv; DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HCT: Stammzelltransplantation; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IORA: Independent Oncologic Response Adjudication; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; MRT: Magnetresonanztomographie; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechen; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielle Remission; PTL: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOT: Solide Organtransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 31.07.2016 vorgenommen, davon erfolgten 2 Änderungen nach Einschluss der ersten Person in die Studie ALLELE am 27.06.2018. Die für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen nach Einschluss der ersten Person in die Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Wie viele Personen zum Zeitpunkt der jeweiligen Amendments bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht bekannt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ALLELE

| Amendment | Wesentliche Änderungen |
|----------------------------|---|
| Amendment 3 vom 31.03.2019 | <ul style="list-style-type: none"> • Integration einer zusätzlichen HCT-Kohorte ursprünglich aus der Studie ATA129-EBV-301, inklusive Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien, des Studiendesigns und der Beurteilungen. • Aufnahme einer Interimsanalyse für die SOT-Kohorte. • Aufnahme einer Biopsie-bestätigten PTLD-Diagnose bei Personen mit HCT. • Aufnahme von 3 zusätzlichen UE, die einen Therapieabbruch erforderlich machen. • Klarstellung, dass das Ansprechen auf die ersten beiden Restriktionen von Tabelecleucel als Endpunkt gewertet wird. • UE, die zumindest potentiell mit dem Prüfpräparat oder den Studienverfahren in Zusammenhang stehen, sollten nach Abschluss der Behandlungsphase weiterhin erfasst werden. |
| Amendment 4 vom 15.10.2020 | <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von „Aufflackern der Tumorerkrankung“ zu den identifizierten Risiken. • Aktualisierung der Gründe für eine Beendigung der Therapie oder der Studie. |

Abkürzungen: HCT: Stammzelltransplantation; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in der Studie ALLELE

| Intervention |
|---|
| <p>Tabelecleucel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelecleucel-Zellprodukte werden für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger ausgewählt. • Dosierung: 2×10^6 Zellen/kg pro Applikation. • Intravenöse Verabreichung in Zyklen von 35 Tagen, bestehend aus 3 Dosen Tabelecleucel an Tag 1 (± 4 Tage bezogen auf den 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). • Restriktionswechsel: Anwendung von Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion möglich, nach Absprache des Prüfpersonals mit dem Medical Monitor gemäß Algorithmus (siehe Tabelle 28 im Anhang). • Testpersonen können Tabelecleucel in bis zu 2 verschiedenen (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedenen (HCT-Kohorte) HLA-Restriktionen erhalten. |
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Immunsuppressiva: Antithyozytenglobulin oder ähnliche Anti-T-Zell-Antikörpertherapie (z. B. OKT3), Methotrexat oder andere Immunsuppressiva vom Antimetaboliten-Typ, die für proliferierende T-Zellen toxisch sind, sowie extrakorporale Photopherese. • Checkpoint-Inhibitoren innerhalb von 3 Arzneimittelhalbwertszeiten nach der letzten Dosis an Zyklus 1, Tag 1. • Von Kortikosteroiden wird abgeraten und eine tägliche Dosis $> 0,5$ mg/kg Prednison oder ähnliches ist verboten. • Anti-EBV⁺ PTLD-Therapie, die nicht im Protokoll vorgesehen ist, wie Bestrahlung, Operation, Chemotherapie, Antikörper-basierte Behandlung (z. B. Brentuximab Vedotin) oder Zelltherapie. Ausgenommen lokale Radiotherapie oder Operation in einem Bereich, der eine klinische Behandlung erforderlich macht (nur während Zyklus 1). • Jegliche traditionelle/pflanzliche Medizin wie Johanniskraut und Astragalus zur Behandlung der EBV⁺-Krankheit. |

| Intervention |
|---|
| <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir. • Alle Medikationen zur Prävention und Behandlung von bakteriellen, pilzartigen oder parasitären Infektionen. • Immunsuppressiva, ausgenommen explizit nicht erlaubte Medikationen; zu den zulässigen Immunsuppressiva zählen Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil und Everolimus. Die Dosis sollte auf das niedrigste klinisch vertretbare Niveau reduziert werden. |

Abkürzungen: EBV⁺: Epstein-Barr-Virus positiv; HCT: Stammzelltransplantation; HLA: Humanes Leukozytenantigen; PTLT: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation.

2.2.2 Studie EBV-CTL-201

In der Studie EBV-CTL-201 sind Personen mit EBV⁺PTLD mit SOT und HCT eingeschlossen. Die Gruppe der Personen mit SOT teilt sich weiter auf, abhängig von der Chemotherapie-Vorbehandlung. Gemäß Fachinformation sind nur Personen mit Chemotherapie-Vorbehandlung vom Tabelecleucel-Anwendungsgebiet umfasst, es sei denn sie sind nicht für eine Chemotherapie geeignet. Da eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie bei diesen Personen nicht dokumentiert ist, werden die 5 Personen aus der SOT-Kohorte mit Rituximab-Vorbehandlung nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie EBV-CTL-201

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|--|
| Design und Studienablauf | <p>Bei EBV-CTL-201 handelt es sich eine multizentrische, offene, einarmige Expanded-Access-Studie zur Behandlung von Personen 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 Entwicklung und Zulassung von Tabelecleucel in Frage kamen.</p> <p>Studie EBV-CTL-201 umfasst neben EBV⁺PTLD auch weitere EBV-assoziierte Erkrankungen. Im Folgenden werden lediglich die relevanten Informationen und Daten zu EBV⁺PTLD dargestellt.</p> <p>Nach dem Screening (ab 21 Tage vor Zyklus 1), in dessen Rahmen auch eine Bestandsüberprüfung von geeignetem Tabelecleucel durchgeführt wurde, beginnt die Behandlung mit Tabelecleucel in 5-wöchigen (35 Tagen) Behandlungszyklen. In jedem Behandlungszyklus erhalten die Probanden Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Innerhalb von 7 Tagen vor Beginn des nächsten Zyklus (Tag 28 -2 bis +4 Tage eines jeden Zyklus) wird das Ansprechen auf die Behandlung auf Basis einer radiologischen Untersuchung beurteilt. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis ein maximales Ansprechen, eine inakzeptable Toxizität oder ein Versagen von Tabelecleucel bei bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen eintritt.</p> <p>30 Tage nach der letzten Dosis erfolgt eine Follow-up-Untersuchung. Weitere Nachbeobachtungen werden vierteljährlich nach der letzten Dosis bis 24 Monate nach Beginn des 1. Behandlungszyklus fortgesetzt.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer EBV-assoziierten Erkrankung¹⁾, u. a. EBV⁺PTLD nach HCT oder SOT. • Nachweis der EBV-Assoziation wie folgt <ul style="list-style-type: none"> ○ Biopsie, welche die EBV⁺-Erkrankung zeigt <u>oder</u> ○ Kombination aus zirkulierender EBV-DNA <u>und</u> radiographischem Erscheinungsbild übereinstimmend mit einem EBV⁺-Malignom, falls eine Biopsie klinisch nicht durchführbar ist. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Verfügbarkeit von geeignetem, teilweise an HLA angepasstem und restringiertem Tabelecleucel. • Vorliegen keiner anderen zugelassenen Alternativtherapien zur Behandlung einer EBV⁺-Virämie/-Erkrankung. • Nicht zur Teilnahme an anderen Studien im Rahmen der Entwicklung von Tabelecleucel (Atara ATA129) geeignet. • ECOG-PS ≤ 4 bei Personen > 16 Jahre; Lansky-Score ≥ 20 bei Kindern ≤ 16 Jahre. • Zugrundeliegende Erkrankung, aufgrund derer die allogene HCT durchgeführt wurde, befindet sich in morphologischer Remission. • Adäquate Organfunktion definiert anhand der absoluten Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gesamtbilirubin und Kreatinin. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlicher Bedarf an Methotrexat oder extrakorporaler Photopherese; Steroiddosen > 0,5 mg/kg als Prednison-Äquivalent bedürfen einer Absprache mit dem Medical Monitor. • 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. • Antithyozytenglobulin, Alemtuzumab oder vergleichbare Anti-T-Zell-Antikörpertherapie oder T-Zell-Therapie (DLI, andere CTL) ≤ 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1. |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | <p>Geprüft auf Verfügbarkeit von Tabelecleucel: N = k. A. Gescreent gesamt: N = 103 Eingeschlossen: N = 66 (davon EBV⁺ PTLD: N = 28) Erhalt von Tabelecleucel N = 60 EBV⁺ PTLD: N = 26 SOT-Kohorte: N = 12, davon vorbehandelt mit Rituximab (SOT-R): N = 5 vorbehandelt mit Rituximab und Chemotherapie (SOT-R-Chemo): N = 7 HCT-Kohorte: N = 14</p> |
| Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte | <p>Studienzentren 15 Studienzentren in den USA.</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Person: 01.07.2016 Studienende und finaler Datenschnitt: 08.09.2020 Post-hoc-Auswertung: 05.11.2021³⁾</p> |
| Endpunkte gemäß SAP²⁾ | <p>Primärer Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) definiert als Anteil der Personen, die ein CR oder PR erreichten.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen mit einer Dauer von mehr als 6 Monaten) • Zeit bis zu Progression • Zeit bis zum Ansprechen |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|---|
| | Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Inzidenz von Transplantatabstoßung oder -verlust, falls zutreffend • Laborparameter |

- ¹⁾ Eine Reihe von EBV-assoziierten Erkrankungen sind definiert, wie EBV-Virämie oder EBV-assoziierte Lymphoproliferative Erkrankungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind jedoch nur EBV⁺ PTLD relevant.
- ²⁾ Im Protokoll sind eine Reihe von Endpunkten gelistet, jedoch ohne Abstufung der Bedeutung (primär, sekundär). Im kurz nach Studienende erstellten SAP wurden weitere Endpunkte definiert und eine Einstufung ihrer Bedeutung vorgenommen.
- ³⁾ Bei dem Datenschnitt vom 05.11.2021 handelt es sich um eine erneute Auswertung der Studiendaten im Rahmen einer zusammenfassenden Analyse aller Tabelecleucel-Studien (siehe 2.4).

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten; DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion; EBV(+): Epstein-Barr-Virus (positiv); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HCT: Stammzelltransplantation; HLA: Humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; ORR: Gesamtansprechen; PR: Partielle Remission; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SAP: Statistischer Analyseplan; SOT: Solide Organtransplantation.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 12.02.2016 vorgenommen. Alle Änderungen erfolgten nach Einschluss der ersten Person in die Studie EBV-CTL-201 am 01.07.2016. Die für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen sind in Tabelle 7 dargestellt. Wie viele Personen zum Zeitpunkt der jeweiligen Amendments bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht bekannt.

Neben diesen Protokolländerungen ist im Studienbericht eine weitere Änderung im Rahmen eines Memos an die Studienzentren am 01.05.2018 ausgegeben worden, in dem eine Aktualisierung der Lugano-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens implementiert wurde, um zusätzlich die LYRIC-Modifikation zu berücksichtigen (siehe auch Tabelle 29 im Anhang):

- Bei einer radiologischen Progression ohne weitere klinische Verschlechterung konnte ein unbestimmtes Ansprechen (IR) vom Prüfpersonal in Absprache mit dem Medical Monitor vergeben werden. Diese Personen erhielten einen weiteren Zyklus Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion.
- Bei Personen mit Restriktionswechsel aufgrund einer Krankheitsprogression (PD), wird im Fall einer weiteren PD bei der nächsten Bewertung im Vergleich zum Ausgangswert, aber bei einem Ansprechen (SD oder PD) im Vergleich zur unmittelbar vorangegangenen Bewertung, in Absprache mit dem Medical Monitor ebenfalls ein IR klassifiziert und ein weiterer Zyklus desselben Tabelecleucel-Zellprodukts verabreicht.

Es ist nicht beschrieben, wie viele Personen in der Studie EBV-CTL-201 zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren bzw. bei wie vielen Personen sich dadurch die Behandlung im Vergleich zum definierten Behandlungsalgorithmus geändert hat.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie EBV-CTL-201

| Amendment | Wesentliche Änderungen |
|----------------------------|---|
| Amendment 1 vom 01.11.2016 | <ul style="list-style-type: none"> • Vorschreiben einer Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir, um sekundäre EBV-Infektionen zu verhindern. • Klarstellung, dass andere Prüfmedikationen zu den nicht erlaubten Begleitmedikationen zählen. |

| Amendment | Wesentliche Änderungen |
|----------------------------|--|
| Amendment 2 vom 06.03.2017 | <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von „Aufflackern der Tumorerkrankung“ zu den identifizierten Risiken. • Anpassung der Einschlusskriterien, sodass auch Personen mit ECOG-PS ≤ 4 und nicht nur ≤ 3 eingeschlossen werden konnten. |
| Amendment 3 vom 15.06.2017 | Keine relevanten Änderungen. |
| Amendment 4 vom 27.02.2018 | Zurückgenommen nach Absprache mit der FDA. Amendment 3 ist die letzte gültige Version. |

Abkürzungen: EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDA: U. S. Food and Drug Administration.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in der Studie EBV-CTL-201

| Intervention |
|--|
| <p>Tabelecleucel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelecleucel-Zellprodukte werden für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger ausgewählt. • Dosierung: 2×10^6 Zellen/kg pro Applikation (+ 0 %/- 20 % Variabilität, je nach Zellverfügbarkeit). • Intravenöse Verabreichung in Zyklen von 35 Tagen, bestehend aus 3 Dosen Tabelecleucel an Tag 1 (± 4 Tage bezogen auf den vorherigen Zyklus), Tag 8 (± 2 Tage) und Tag 15 (± 2 Tage). • Keine Dosisanpassung bei Gewichtsveränderung im Studienverlauf. • Zusätzliche Zyklen können je nach Ansprechen, Verfügbarkeit und dem Ermessen der behandelnden Person verabreicht werden. • Restriktionswechsel: Anwendung von Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion möglich, nach Absprache des Prüfpersonals mit den Medical Monitor gemäß Algorithmus (siehe Tabelle 29 im Anhang). • Testpersonen können Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen erhalten. |
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Immunsuppressiva: Antithyozytenglobulin oder ähnliche Anti-T-Zell-Antikörpertherapie (z. B. OKT3), Methotrexat oder extrakorporalen Photopherese. • Kortikosteroide sollten auf das niedrigst-mögliche Niveau abgesenkt werden. Eine tägliche Dosis im Prednison-äquivalent von $> 0,5$ mg/kg ist untersagt. • Nicht-experimentelle EBV⁺-Therapien, wie z. B. Bestrahlung, bedürfen einer Absprache mit dem Medical Monitor. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir nach den Standards der Prüfzentren. • Alle Medikationen zur Prävention und Behandlung von bakteriellen, pilzartigen oder parasitären Infektionen. • Immunsuppressiva, ausgenommen explizit nicht erlaubte Medikationen; zu den zulässigen Immunsuppressiva zählen Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil. Die Dosis sollte auf das niedrigste klinisch vertretbare Niveau reduziert werden. |

Abkürzungen: EBV⁺: Epstein-Barr-Virus positiv; HLA: Humanes Leukozytenantigen.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen

Studien (siehe Tabelle 3 und Tabelle 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Zusammenfassung der Endpunktbewertung | Kategorie | Studie ALLELE | Studie EBV-CTL-201 | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|--|----------------|---------------|--------------------|------------------------------------|---|
| Gesamtüberleben | Mortalität | ● | ● | Ja | Ja |
| Ansprechen ¹⁾ | Morbidität | ● | ● | Ja | Nein ¹⁾ |
| Transplantatverlust/ Abstoßungsepisoden ²⁾ | | ● | ● | Ja | Ja |
| EQ-5D-VAS | | ● | | Nein | Nein |
| FACT-Lym | Lebensqualität | ● | | Nein | Nein |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | ● | ● | Ja | Ja |

¹⁾ „Gesamtansprechen“ ist primärer Endpunkt der Studien ALLELE und EBV-CTL-201; die Darstellung erfolgt ergänzend im Anhang.

²⁾ Vom pU der Kategorie „Sicherheit“ zugeordnet.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die Ergebnisse der Studie ALLELE zu den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D und FACT-Lym) werden vom pU im Nutzendossier nicht dargestellt und berücksichtigt, mit dem Hinweis auf eine unzureichende Rücklaufquote von weniger als 70 %. Dieser Nicht-Berücksichtigung wird gefolgt. Aufgrund des Einschlusses pädiatrischer und erwachsener Personen in die Studie, wurden unterschiedliche Versionen des EQ-5D eingesetzt (EQ-5D-5L (≥ 16 Jahre alt), EQ-5D-Y (8–15 Jahre alt), EQ-5D-Y Proxy (0–7 Jahre alt)); im Fall des FACT-Lym wurde bei Heranwachsenden im Alter von 12 bis 17 Jahren nur die Lymphom-Subskala eingesetzt.

Für Personen < 18 Jahre sind in den Studienunterlagen keine Ergebnisse enthalten. Ergebnisse für den FACT-Lym und den EQ-5D-5L liegen somit ausschließlich in der Subpopulation der über 18-Jährigen in der Studie ALLELE vor. In dieser Subpopulation werden weder in der SOT- noch in der HCT-Kohorte Rücklaufquoten von 70 % bei einer Erhebung nach Baseline erreicht. Aufgrund der laufenden Studie, der unterschiedlichen Anzahl an Behandlungszyklen zwischen den Patientinnen und Patienten sowie der unklaren Anzahl an Todesfällen, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt bereits ereigneten, ist eine abschließende Berechnung der Rücklaufquoten nicht möglich.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben war in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache. Personen, die vorzeitig aus der Nachbeobachtung ausschieden oder noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts (nur Studie ALLELE).

In der Studie ALLELE kann die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben neben Studienvisiten auch telefonisch, mittels Überprüfung der Patientenakten oder, falls möglich, über öffentliche Datenbanken erfolgen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als valide erachtet. Für die Studie EBV-CTL-201 ist zu berücksichtigen, dass die Nachbeobachtung nach Behandlungsbeginn nur 24 Monate andauerte.

2.3.2 Morbidität

Ansprechen

Der Endpunkt „Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Da es sich bei „Gesamtansprechen“ jedoch um den primären Endpunkt der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung im Anhang.

Operationalisierung

Beschreibung

Studie ALLELE

Das Ansprechen wird in der Studie ALLELE gemäß der Lugano-Klassifikation mit LYRIC-Erweiterung beurteilt [15,16]. Die bildgebenden Untersuchungen werden lokal durchgeführt und interpretiert. PET-/CT- und (falls durchgeführt) MRT-Untersuchungen werden an den zentralen „radiology vendor“ geschickt und verblindet hinsichtlich des Ansprechens bewertet, während die Bewertungen des Prüfpersonals als Grundlage für klinische Entscheidungen herangezogen werden. Wird eine neue, nicht im Protokoll vorgesehene PTLD-Behandlung begonnen, werden die Ergebnisse zum Ansprechen nach Beginn der neuen Behandlung in der Analyse zensiert. Im Fall eines IR nach Zyklus 1 und falls die Person ohne weitere Krankheitsbewertung die Studie abbricht, wird die Person als PD gewertet.

Studie EBV-CTL-201

Ansprechen wird anhand der Lugano-Klassifikation für EBV-assoziierte Lymphome bewertet und basiert auf der Einstufung durch das Prüfpersonal [16]. Eine Aktualisierung der Lugano-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens um die LYRIC-Modifikation [15] erfolgte erst nach dem letzten Protokollamendment im Rahmen eines Memos an die Studienzentren am 01.05.2018. Im Fall eines IR und falls die Person ohne weitere Krankheitsbewertung die Studie abbricht, wird sie als PD gewertet. Vierteljährlich erfolgt in der Studie EBV-CTL-201 eine Nachbeobachtung bis 2 Jahre nach erster Dosis, in der auch der Erkrankungsstatus erhoben wird; dies erfordert jedoch keine physische oder radiologische Untersuchung. Zu Tag 180 nach letzter Dosis Tabelecleucel erfolgt eine radiologische Untersuchung aller Personen mit kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) als bestens Ansprechen.

Im Rahmen der zusätzlichen zusammenfassenden SAP wird bestimmt, dass post hoc zusätzlich eine Bewertung durch ein Independent Oncologic Response Adjudication (IORA) erfolgen soll. Für die Studie ALLELE war bereits a priori eine unabhängige radiologische Bewertung sowie

eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA) vorgesehen. Für die Studie EBV-CTL-201 erfolgte eine Post-hoc-Bewertung auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.

In Bezug auf das Ansprechen waren in beiden Studien folgende Endpunkte definiert:

- „Gesamtansprechen“ ist definiert als der Anteil der Personen mit CR oder PR nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 2 (Studie ALLELE) bzw. 4 (Studie EBV-CTL-201) verschiedenen HLA-Restriktionen. Personen ohne Response oder valide Krankheitsbewertung werden in Studie EBV-CTL-201 als Non-Responder gewertet.
- „Dauer des Ansprechens“ wird für alle Personen mit CR oder PR bestimmt und ist definiert als die Zeit vom erstmaligen Ansprechen bis zur (1) Krankheitsprogression nach letztmaligem Ansprechen auf Tabelecleucel oder (2) dem Tod jeglicher Ursache. Bei der Studie ALLELE werden ausschließlich CR oder PR berücksichtigt, die im Rahmen der ersten beiden HLA-Restriktionen erreicht werden.
- Für die Bestimmung der „Dauerhaften Ansprechrates“ werden alle Personen mit einem Ansprechen (CR oder PR) von > 6 Monaten berücksichtigt. Bei der Studie ALLELE werden ausschließlich CR oder PR berücksichtigt, die im Rahmen der ersten beiden HLA-Restriktionen erreicht werden.
- Als „Zeit bis zur Progression“ war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zur Progression nach letztem Ansprechen. Der Tod innerhalb von 90 Tagen nach der letzten gültigen Krankheitsbewertung oder dem Datum der ersten Dosis, falls keine valide Krankheitsbewertung vorliegt, wird nur dann als Ereignis gezählt, wenn die Todesursache auf ein Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen ist. Andernfalls werden die Personen am Todestag oder bei Aufnahme einer Folgetherapie zensiert.
- Die „Zeit bis zum Ansprechen“ wird nur für Personen ermittelt, die eine CR oder PR erreichen (für die Studie ALLELE mit bis zu 2 unterschiedlichen HLA-Restriktionen), und ist definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens einer CR oder PR. In der Studie ALLELE war zusätzlich die „Zeit bis zum besten Ansprechen“ definiert als Zeit von der ersten Dosis Tabelecleucel bis zum Zeitpunkt des erstmaligen besten Gesamtansprechens.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Unklar ist, auf welcher Datengrundlage die Krankheitsbewertung im Follow-up der Studie EBV-CTL-201 zu den quartalsweisen Erhebungen erfolgte, da keine physischen oder radiologischen Untersuchungen erforderlich waren.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Ansprechens erfolgt sowohl in der Studie ALLELE als auch in der Studie EBV-CTL-201 nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren im Rahmen der Lugano-Klassifikation und in der Studie ALLELE regelhaft mit der LYRIC-Erweiterung. Aus diesem Grund werden die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Dauer des Ansprechens“, „Dauerhafte Ansprechrates“, „Zeit bis zur Progression“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ als nicht patientenrelevant eingestuft, da unter anderem auch Personen mit einem PR als Responder klassifiziert werden und vorliegend nicht von einer kurativen Therapiesituation auszugehen ist.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden

Der Endpunkt „Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Studie ALLELE

In der Studie ALLELE wurde die Rate des Transplantatverlusts sowie der Personen mit Organabstoßung in der SOT-Kohorte ausgewertet. Verlust ist dabei definiert als Entfernung des Transplantats, Wiederaufnahme der Nierenersatztherapie (Niere), Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems (Herz), Bedarf einer mechanischen Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenerierung (Lunge), Re-Transplantation (jegliches Organ) oder die Aufnahme auf eine Transplantationsliste. Abstoßungsepisoden sind nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat definiert. Häufigkeit und Anteil der Personen mit SOT mit Abstoßungsstatus (keine Abstoßung, vorhandene Abstoßung inkl. Grad oder Organverlust) werden nach Organ angegeben.

Studie EBV-CTL-201

Die Rate des Transplantatverlusts ist definiert als der Anteil der Personen der SOT-Kohorte, für die während der Studie im elektronischen Datenerhebungsbogen (eCRF) für den Transplantatstatus ein Transplantatverlust angegeben ist. Häufigkeit und Anteil der Personen mit Organabstoßung (vorhandene Abstoßung oder Organverlust) werden nach Organ und schlimmstem Grad für jedes Organ angegeben.

Bewertung

Die Operationalisierungen sind weitestgehend nachvollziehbar, unterscheiden sich jedoch zwischen den beiden berücksichtigten Studien. In der Studie ALLELE ist für Abstoßungsepisoden lediglich eine Klassifikation nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat spezifiziert. Für die Studie EBV-CTL-201 ist nicht gänzlich nachvollziehbar beschrieben, wie Abstoßungsreaktionen erfasst werden. Weiterhin ist nicht angegeben, weshalb eine Auswertung der Abstoßungsreaktionen nur für die SOT-Kohorte erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Transplantatverluste sind bedeutende medizinische Ereignisse und es ist davon auszugehen, dass diese sowohl in der Studie ALLELE als auch in der Studie EBV-CTL-201 adäquat dokumentiert und berichtet sind.

Abstoßungsepisoden sind in der Studie ALLELE nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat definiert, die jedoch den Studienunterlagen nicht entnommen werden konnten. In der Studie EBV-CTL-201 erfolgt die Erhebung offensichtlich ausschließlich im Rahmen der UE. Es ist unklar, ob mit diesem Vorgehen alle Abstoßungsperioden/-reaktionen vollständig erhoben worden sind.

2.3.3 Lebensqualität

Weder aus der Studie ALLELE noch aus der Studie EBV-CTL-201 liegen relevante Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität vor (siehe auch Tabelle 9).

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In beiden Studien war ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jegliches unerwartete medizinische Ereignis, das mit der Einnahme einer Medikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob es durch die Medikation bedingt ist. Ein UE kann jedes ungünstige und unerwartete Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborwert), Symptom oder Erkrankung sein, das bzw. die zeitlich im Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht ohne Bewertung der Kausalität. UE wurden vom Zeitpunkt der erstmaligen Verabreichung des Prüfpräparats bis 30 Tage nach letzter Dosis oder bis zur Aufnahme einer nicht im Protokoll vorgesehenen, gegen die EBV+ PTLD gerichteten, Folgetherapie erhoben. Darüber hinaus sollte jedes UE, das nach dem Meldezeitraum auftritt und vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt wird, als UE gemeldet werden.

In der Studie ALLELE sollte Krankheitsprogression ohne weitere Komplikationen als UE „Krankheitsprogression“ gewertet werden (z. B. neue Metastasen oder Tumorwachstum) und nicht als UE der Grunderkrankung PTLD. Komplikationen sollten zusammen mit der Krankheitsprogression berichtet werden („Krankheitsprogression“ plus z. B. „Pneumonie“). Weiterhin sollten in der Studie ALLELE Laborwerte außerhalb der Norm, die vom Prüfpersonal als klinisch bedeutsam eingestuft wurden, als UE und nach Schweregrad klassifiziert werden, auch falls sie asymptomatisch waren.

Behandlungsbezogene UE sind definiert als jegliche UE, die nach Erhalt der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach letzter Dosis Tabelecleucel erstmalig auftreten oder jegliche bestehenden UE, die sich nach Erhalt der ersten Dosis bis 30 Tage nach letzter Dosis verschlimmerten. Oder in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE, die nach Erhalt der ersten Dosis auftraten.

Gemäß SAP wurde das Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.0 oder aktueller, zur Klassifikation der UE verwendet und die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 (Studie EBV-CTL-201) bzw. 5.0 (Studie ALLELE), zur Einstufung des Schweregrads. Weiterhin wurde für Transplantat-assoziierte UE (z. B. „Graft-versus-Host-Erkrankung“, „Transplantatversagen“) das Klassifikationssystem des „Center for International Blood and Marrow Transplant Research“ (CIBMTR) [22] verwendet, das eine allgemeine Einstufung vornimmt und zudem getrennte Bewertungen für Hautausschlag, Bilirubin-Spiegel, Durchfall und Übelkeit vorsieht. Der Schweregrad des „Aufflackerns der Tumorerkrankung“ wird mit geringfügigen Abweichungen zwischen den Studien wie folgt bewertet:

Tabelle 10: Einteilung Schweregrad und Management von „Aufflackern der Tumorerkrankung“

| Schweregrad | Evaluation |
|-------------|---|
| Grad 1 | Asymptomatisch, ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtung |
| Grad 2 | Symptomatisch, medizinische Intervention angezeigt |
| Grad 3 | Hospitalisierung angezeigt <ul style="list-style-type: none"> • <u>ALLELE</u>: Klinische Manifestationen einer schweren Kompression einer benachbarten Struktur oder Organen wie Stridor, Atemnot oder neurologische Störung • <u>EBV-CTL-201</u>: Stridor, Atembeschwerden |
| Grad 4 | Dringende Intervention angezeigt |

| Schweregrad | Evaluation |
|-------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>ALLELE</u>: Lebensbedrohliche Kompression von benachbarten Strukturen oder eines Organs wie Atemwege oder Gefäßgefährdung oder Hirnverletzung • <u>EBV-CTL-201</u>: Lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atemwege |
| Grad 5 | Tod |

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Als SUE wurden Ereignisse definiert, die

- zum Tode führten,
- direkt lebensgefährdend waren,
- zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Beeinträchtigung führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten oder
- als medizinisch bedeutsam eingestuft wurden (z. B. allergischer Bronchospasmus; Blutdyskrasie oder Anfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führten; Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit und Medikamentenmissbrauch).

UE von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse wurden in beiden Studien auf Basis der Klassifikation des Prüfpersonals anhand der folgenden Begriffe identifiziert:

- „Graft-versus-Host-Erkrankung“: Klassifikation der Prüfperson und/oder Stichwortsuche auf Ebene der Preferred Terms (PT) nach „graft“ + „host“ + „versus“.
- „Infusionsbedingte Reaktion“: Klassifikation der Prüfperson und/oder Stichwortsuche auf Ebene der PT nach „Infusion“ + „bezogen“ und Beginn innerhalb von 24 Stunden nach Tabelecleucel-Infusion.
- „Zytokin-Freisetzungssyndrom“: Klassifikation der Prüfperson und/oder Stichwortsuche auf Ebene der PT nach „Zytokin“.
- „Übertragung von Infektionskrankheiten“: Klassifikation der Prüfperson und/oder Stichwortsuche auf Ebene der PT nach „Übertragung“.

UE identifizierter und potentieller Risiken

- „Aufflackern der Tumorerkrankung“: Stichwortsuche auf Ebene der PT nach „Tumour“ oder „Tumor“ und „Flare“.
- „Abstoßung von Knochenmark oder Organen“: Ereignisse des High Level Terms „Abstoßungsreaktion“ oder „Transplantat“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Zwischen den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 bestehen geringfügige Abweichungen bei der Erfassung und Klassifikation von UE. Die Auswirkungen auf die Ergebnisse sind nicht beurteilbar.

Patientenrelevanz

UE werden prinzipiell als patientenrelevant erachtet. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Für die Auswertung werden alle UE berücksichtigt, die ab der ersten Dosis Tabelecleucel bis 30 Tage nach letzter Dosis auftreten. Danach gehen noch selektiv die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UE in die Auswertungen mit ein.

In der Studie ALLELE ist explizit angegeben, dass Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen ebenfalls als UE klassifiziert werden sollten. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, im relevanten Umfang in den Ergebnissen zu den UE enthalten sind. Der pU präsentiert keine Auswertung unter Ausschluss solcher UE.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich für die Studie ALLELE in Tabelle 11 und für die Studie EBV-CTL-201 in Tabelle 12.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ALLELE

| Studienvisite Endpunkt | Screening ¹⁾ | Zyklus 1 (35 Tage) | | | Zyklus 2 + (35 Tage) | | Follow-up | | 2YSV oder Abbruch | Follow-up ²⁾ |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | Tag 1 | Tag 8 (± 2) | Tag 15 (± 2) | Bewertung vor Zyklus ³⁾ | Tag 1, 8 und 15 | Letzte Dosis + 30 Tage | Viertel- jährlich | | |
| Gesamtüberleben | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Ansprechen ⁴⁾⁵⁾ | x ⁶⁾ | | | | x ⁶⁾ | | x | x ⁷⁾⁸⁾ | x ⁷⁾⁸⁾ | |
| Status des Transplantats (nur SOT) | x | x | | | | x ⁹⁾ | x | x | x | |
| Unerwünschte Ereignisse | | x | x | x | | x | x ¹⁰⁾ | x ¹⁰⁾ | x ¹⁰⁾ | |

¹⁾ Bestandsüberprüfung innerhalb von 21 Tagen vor Screening, ob Tabelecleucel in einer geeigneten HLA-Restriktion für die jeweilige Person verfügbar ist.

²⁾ Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben nach 2YSV alle 6 Monate ± 1 Monat bis 5 Jahre nach Tag 1 des 1. Zyklus. Kann auch telefonisch, mittels Überprüfung der Patientenakten oder, falls möglich, über öffentliche Datenbanken erfolgen.

³⁾ Durchgeführt an Tag 28 (- 2 bis +4 Tage) eines jeden Zyklus und mindestens 28 Tage nach der letzten Beurteilung des Ansprechens.

⁴⁾ Primärer Endpunkt (Gesamtansprechen), wird ergänzend im Anhang dargestellt.

⁵⁾ Zu den radiologischen Beurteilungen (vom Prüfpersonal / vor Ort beurteilt UND durch eine zentrale radiologische Überprüfung bestätigt) gehört die PET/CT-Diagnose des Körpers, diagnostische CT für die ZNS-Bildgebung bei Personen mit Verdacht auf ZNS-Beteiligung oder MRT, wenn eine diagnostische CT kontraindiziert ist oder wenn vorgeschrieben durch lokale Standards. Die ZNS-Bildgebung ist beim Screening erforderlich, um eine ZNS-Beteiligung auszuschließen. Während der gesamten Studie sollte bei einer Person dieselben bildgebenden Verfahren angewendet werden.

⁶⁾ Zeitnahe Übermittlung der radiologischen Bildgebung (PET-Diagnose, CT, CT-Diagnose für ZNS und ggf. MRT) an die zentrale Beurteilung, um ggf. eine Wiederholung der Messung durchführen zu können.

⁷⁾ Zu Monat 3, 6, 12 und 18 (± 2 Wochen): Radiologische Untersuchung für Personen ohne dokumentierte Refraktärität/Progression mit CR, PR oder SD.

⁸⁾ Krankheitsstatus durch Prüfpersonal; Einbezug aller verfügbaren klinischen, pathologischen und radiologischen Untersuchungen. Bei Beginn einer EBV⁺ PTLD gerichteten Folgetherapie ohne dokumentierte Progression soll innerhalb von 4 Wochen eine radiologische Untersuchung durchgeführt werden.

⁹⁾ Nur an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus.

¹⁰⁾ Ausschließlich UE, die vom Prüfpersonal als im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder anderen Studienprozeduren stehend beurteilt werden.

Abkürzungen: 2YSV: Visite 2 Jahre nach Behandlungsbeginn; CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; EBV⁺: Epstein-Barr-Virus positiv; HLA: Humanes Leukozytenantigen; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Gesamtansprechen; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielle Remission; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; SD: Stabile Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EBV-CTL-201

| Studienvisite Endpunkt | Screening | Zyklus 1 (35 Tage) | | | Zyklus 2 + (35 Tage) | | Follow-up | | Studienende (Monat 24) |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | | Tag 1 | Tag 8 (± 2) | Tag 15 (± 2) | Bewertung vor Zyklus ¹⁾ | Tag 1, 8 und 15 | Letzte Dosis + 30 Tage (± 5) | Viertel- jährlich | |
| Gesamtüberleben | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Ansprechen ²⁾³⁾ | x ⁴⁾ | | | | x ¹⁾ | | x ⁵⁾ | x ⁵⁾⁶⁾ | x ⁵⁾ |
| Status des Transplantats (nur SOT) | k. A. ⁷⁾ | | | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse ⁷⁾ | | x | x | x | | x | x | | |

¹⁾ Durchgeführt - 2 bis + 4 Tage nach Tag 28 eines jeden Zyklus und mindestens 28 Tage nach der letzten Beurteilung des Ansprechens.

²⁾ Primärer Endpunkt, wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Radiologische Untersuchung inklusive PET/CT und ggf. MRT.

⁴⁾ Innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung der ersten Dosis.

⁵⁾ Krankheitsstatus, bedarf keiner physischen oder radiologischen Untersuchung.

⁶⁾ Nur zu Tag 180 (+ 30 Tage) und nur bei Personen mit CR, PR oder SD als bestes Ansprechen.

⁷⁾ Bei der Erhebung ist lediglich beschrieben, dass die Auswertung auf Basis der dokumentierten Transplantatverluste und Abstoßungsreaktionen in Berichtsbögen erfolgte.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf den SAP der Studien ALLELE und EBV-CTL-201, der in der finalen Version 1 auf den 10.08.2020 (Studie ALLELE) bzw. den 09.09.2020 (Studie EBV-CTL-201) datiert ist. Letzterer wurde damit 1 Tag nach Studienende finalisiert.

Darüber hinaus setzt der pU post hoc zwei weitere SAP auf, in denen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aller Studien mit Tabelecleucel aus Tabelle 2 im Rahmen des Zulassungsprozesses zum einen für die Wirksamkeit und zum anderen für die Sicherheit beschreiben ist.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die mindestens eine Dosis Tabelecleucel erhalten haben.

In beiden Studien wird das FAS für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen, sofern nicht anders angegeben, verwendet.

Zusätzlich dazu wertet der pU die Ergebnisse beider Studien in Subpopulationen aus. Für EBV⁺PTLD werden folgende weitere Analysepopulationen gebildet (jeweils für FAS und IORA-Population):

- HCT: Personen mit vorangegangener allogener Stammzelltransplantation und refraktär/rezidiert auf Rituximab.
- SOT gesamt: Alle Personen mit vorangegangener SOT,
 - vorbehandelt mit Rituximab (SOT-R)
 - vorbehandelt mit Rituximab plus Chemotherapie (SOT-R-Chemo)

- HCT plus SOT (R-Chemo)
- Gesamt

In den post hoc durchgeführten, zusammenfassenden Auswertungen werden ausschließlich Personen für das FAS berücksichtigt, die Tabelecleucel aus einer repräsentativen Charge erhalten haben.

Datenschnitte

Studie ALLELE

Gemäß SAP waren 3 Wirksamkeitsanalysen für die SOT-Kohorte geplant, davon 2 Interimsanalysen (bei 15 und 21 Personen) und eine finale Analyse. Für die HCT-Kohorte waren keine formalen Interimsanalysen geplant. Die Daten werden zu den Datenschnitten der SOT-Kohorte ebenfalls ausgewertet.

Neben den beiden geplanten Interimsanalysen vom 10.08.2020 und 05.01.2021, sind in den Unterlagen des pU Ergebnisse für 2 weitere Interimsanalysen vom 07.05.2021 und 05.11.2021 enthalten, die nach Angaben des pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die European Medicines Agency (EMA) durchgeführt wurden.

Studie EBV-CTL-201

Gemäß SAP war für diese Studie keine formale Interimsanalyse geplant. Zur Unterstützung möglicher regulatorischer Interaktionen konnten Interimsdatenschnitte durchgeführt werden. Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 02.07.2021 liegen vor.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201

- Alter (< 16 vs. ≥ 16 Jahre sowie < 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (kaukasisch vs. andere)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Non-Hispanisch oder Non-Latino)
- Region (Nordamerika, Asien/Pazifik vs. Europa) (nur Studie ALLELE)

Da es sich bei den berücksichtigten Kohorten bereits um Subpopulationen der Studien handelt und aufgrund der kleinen Stichprobengrößen, werden Subgruppenanalysen im vorliegenden Fall als nicht aussagekräftig eingestuft und nicht berücksichtigt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Analysen sind gemäß Präspezifizierung durchgeführt wurden.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Eine Imputation fehlender Werte ist in beiden Studien nicht vorgesehen, mit Ausnahme der üblichen Imputation von fehlenden Angaben zum Beginn/Ende von UE.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die statistischen Auswertungen sind nachvollziehbar. Bei der Studie ALLELE handelt es sich um eine laufende Studie. Der pU führt neben den geplanten Interimsanalysen 2 weitere Interimsanalysen durch, seinen Angaben zu Folge im Rahmen des Zulassungsprozesses. Gemäß EMA erfolgten auch die geplanten Datenschnitte jedoch nicht zu den präspezifizierten Zeitpunkten und ein ergebnisgesteuertes Berichten kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der letzte verfügbare Datenschnitt vom 05.11.2021 maßgeblich, da

Ergebnisse aus der Fachinformation und dem EPAR auf diesem Datenschnitt basieren. Für Studie EBV-CTL-201 liegt eine Post-hoc-Auswertung der finalen Ergebnisse, ebenfalls mit Datum 05.11.2021, aus den Post-hoc-SAP vor. Diese Auswertung erfolgt unter Ausschluss der Personen, die keine repräsentative Tabelecleucel-Charge erhalten haben, und wird für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Hinsichtlich der Analysepopulationen ist zu berücksichtigen, dass keine Auswertung nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip geplant war, wonach alle eingeschlossenen Personen ausgewertet wurden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.6 Indirekter Vergleich

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU weiterhin eine vergleichende Analyse vor, welche Daten des Chart-Reviews ATA129-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE zugrundeliegen. Es handelt sich dabei um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator.

Hierfür entwarf der pU zunächst ein Protokoll für die Durchführung des Chart-Review ATA129-RS002 [14], in dem maßgeblich die Erhebung der Kontrolldaten spezifiziert war. Der geplante Vergleich mit der pivotalen Studie ALLELE wurde dagegen, mit dem Verweis auf einen noch zu erstellenden SAP, nur randläufig erwähnt. Für die Kontrolldaten liegt ein separater Studienbericht vor, in dem die Ergebnisse hinsichtlich der Charakteristika und des Gesamtüberlebens für diese Population getrennt für Personen mit HCT und SOT dargestellt wurden [2]. In einem weiteren Studienbericht wurde dann der Vergleich mit der Studie ALLELE durchgeführt [1]. Darin sind auch die verwendeten statistischen Methoden für den indirekten Vergleich der Studie ALLELE mit ATA129-RS002 ohne Brückenkomparator beschrieben, ein separater SAP liegt dagegen nicht vor.

Primäres Ziel des Chart-Review ATA129-RS002 gemäß Studienprotokoll war die Bestimmung des Gesamtansprechens einer Standard-Folgetherapie nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung infolge einer Behandlung mit Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie bei Personen mit EBV⁺PTLD nach allogener HCT oder SOT definiert als Anteil an Personen mit CR oder PR. Weitere Ziele waren die Bestimmung des Gesamtüberlebens und der Gesundheitskosten. Insgesamt sollten so 500 Personen nach HCT und 1.000 nach SOT mit EBV⁺PTLD identifiziert und aus diesen anschließend die Kontrollpopulation selektiert werden.

Selektion der Population

Die Daten der Studie ATA129-RS002 wurden retrospektiv an 29 Behandlungszentren in Europa und Nordamerika von klinischem Personal aus den Krankenakten über eCRF gesammelt. Angaben zur Auswahl der Zentren konnten nicht identifiziert werden. Patientinnen und Patienten wurden zunächst nach folgenden Kriterien selektiert.

Einschlusskriterien:

- Jegliches Alter mit Diagnose EBV⁺PTLD nach allogener HCT oder SOT;
- Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie zur Behandlung der PTLD zwischen 01.01.2000 und 31.12.2018 erhalten;
- Rezidiv oder Nicht-Ansprechen auf Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie;
- Datensätze waren verfügbar.

Ausschlusskriterien:

- EBV-negative PTLD-Diagnose;
- Vorangegangene EBV-CTL-basierte Therapie;
- Erhalt einer DLI nach PTLD-Diagnose;
- Primäres ZNS-Lymphom;
- Hodgkin-Lymphom, peripheres T-Zell-Lymphom oder Burkitt-Lymphom.

Für die vergleichenden Analysen mit der pivotalen Studie ALLELE wurden dann alle Personen von ATA129-RS002 berücksichtigt, die im Fall einer SOT auf Rituximab und Chemotherapie und bei HCT auf Rituximab allein versagt hatten und die nach Versagen eine weitere systemische Therapie erhalten hatten. Als Indexdatum der Studie ATA129-RS002 wurde der Beginn der Folgetherapie nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie festgelegt.

Es liegt keine Rationale für die Auswahl der Zentren von Studie ATA129-RS002 und somit für die Identifikation der Kontrollpersonen vor. Darüber hinaus ist nicht beschrieben, ob in den Zentren auch Personen für die Interventionsstudien von Tabelecleucel (siehe Tabelle 2) rekrutiert bzw. behandelt wurden. Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden. Auf Seiten des Interventionsarms wurden ausschließlich Personen der Studie ALLELE berücksichtigt. Es ist unklar, weshalb nicht auch Personen z. B. der Studie EBV-CTL-201 hätten einbezogen werden können. Auch einige Ausschlusskriterien der Studie ALLELE konnten nicht auf Studie ATA129-RS002 angewendet werden, dazu zählen z. B. eine Beschränkung auf ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) ≤ 3 bzw. Lansky-Score ≥ 20 bei Personen < 16 Jahre, eine Primärerkrankung in Remission bei vorangegangener HCT oder den Ausschluss einer vermuteten oder bestätigten Graft-versus-Host-Erkrankung. Weiterhin war die Teilnahme an der Studie ALLELE in der SOT-Gruppe auf bestimmte Organe, wie Niere, Leber, Herz, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm oder einer jeglichen Kombination, limitiert.

Selektion der Confounder

Primär war ein naiver Vergleich geplant. Um die Balance potentieller Confounder zwischen den Behandlungsarmen zu verbessern wurde eine Propensity-Score-basierte Gewichtungstrategie angewendet.

Nach Angabe im Studienbericht wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation prognostischer Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Weitere Details werden nicht berichtet. Tabelle 13 stellt die identifizierten Faktoren dar und stellt diese den Variablen gegenüber, die letztendlich vom pU in den Auswertungen auf Basis von Literatur, Datenverfügbarkeit und klinischer Relevanz berücksichtigt wurden.

Tabelle 13: Identifizierte und berücksichtigte Confounder im indirekten Vergleich

| Identifizierte prognostische Faktoren | Berücksichtigte Kovariaten |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei PTLD-Diagnose • Geschlecht • LDH-Wert • PTLD-Stadium • Ansprechen auf Erstbehandlung mit Rituximab • Beteiligung mehrerer Stellen am Knochenmark • Typ des Transplantationsorgans • ECOG-PS • Zeit von Transplantation bis PTLD-Diagnose • Reduktion der Immunsuppression bei PTLD-Diagnose | <ul style="list-style-type: none"> • Altersbedingtes Risiko (hoch vs. niedrig) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • LDH-Risiko (hoch, niedrig, fehlend) • Extranodale Lokalisation der PTLD (ja vs. nein) • Zeit von der PTLD-Diagnose bis zum Zeitpunkt des Rückfalls / der Therapieresistenz • Frühes Auftreten einer PTLD (ja vs. nein) • Transplantationstyp (HCT vs. SOT) • Anzahl vorangegangener Therapielinien (≥ 2 vs. 1) |

| Identifizierte prognostische Faktoren | Berücksichtigte Kovariaten |
|--|----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Komorbiditäten zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose • Internationaler Prognoseindex mit den folgenden 5 Faktoren: Alter \geq 60 Jahre; erhöhter LDH-Wert; Ann-Arbor-Stadium III oder IV; ECOG-PS \geq 2; zwei oder mehr extranodale Lokalisationen | |

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HCT: Stammzelltransplantation; LDH: Laktat-Dehydrogenase; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation.

Es ist unklar, ob die Literaturrecherche einem systematischen und für diesen Zweck methodisch adäquaten Ansatz unterliegt. Weiterhin weichen die „identifizierten prognostischen Faktoren“ aus Tabelle 13 von den tatsächlich in der statistischen Adjustierung berücksichtigten Kovariaten ab. So werden „Typ des Transplantationsorgans“, „Komorbiditäten“, „ECOG-PS“ bzw. „Internationaler Prognoseindex“ nicht bei den adjustierten Auswertungen berücksichtigt. Allerdings sind einige Bestandteile des internationalen Prognoseindex, wie Alter, Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert und extranodale Lokalisationen, separat eingegangen. Gemäß Studienbericht liegen zumindest hinsichtlich des SOT-Transplantationsorgans Daten für die SOT-Kohorte vor. Insgesamt ist unklar, inwiefern mit den berücksichtigten Confoundern ausreichend insbesondere für die Krankheitsschwere adjustiert werden konnte. Als Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf sind in der Literatur zusätzlich noch eine monomorphe Histopathologie, eine Beteiligung des transplantierten Organs, ein Befall des zentralen Nervensystems sowie ein schlechter klinischer Zustand genannt [23]. Gemäß pU wurde auch eine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den ECOG-PS im Modell zu berücksichtigen. Diese wurde im Nutzendossier oder dem Studienbericht jedoch nicht präsentiert. Beim Alter wird lediglich für 2 Kategorien (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) adjustiert. Eine separate Kategorie für Jugendliche und Kinder wird bspw. nicht gebildet.

Hinzu kommt, dass bei einigen Variablen ein relevanter Anteil der Personen aus der Studie ATA129-RS002 fehlende Werte hatte. Dies betrifft z. B. den LDH-Wert (26 %) und den Gesundheitsstatus (ECOG-PS / Karnofsky-Index / Lansky-Score) (52 %). Für andere Variablen liegen keine Daten zur Vollständigkeit bzw. den Werten zu Baseline vor (z. B. extranodale Läsionen). Im Fall des LDH-Werts wurden Personen mit fehlenden Werten als eigenständige Variable bei der Gewichtung berücksichtigt. Für die weiteren Confounder ist der Umgang mit fehlenden Werten in den Propensity-Score-Modellen nicht beschrieben.

Beschreibung der Ergebnisdarstellung

Es liegen Ergebnisse für 2 Datenschnitte vor, zum einen der Datenschnitt vom 07.05.2021 aus den Studienberichten des indirekten Vergleichs und zum anderen ein aktualisierter Datenschnitt vom 05.11.2021, der im Rahmen des Zulassungsprozesses für die EMA erstellt wurde. Um eine aktuelle Stichprobe zu erhalten, wurden in einer weiteren Analyse nur Personen einbezogen, bei denen zwischen 2010 und 2018 eine PTLD diagnostiziert worden war, da sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten verbessert habe. Dies trifft auf 55 Personen (65 %) der Kontrollpopulation und auf alle Personen der Studie ALLELE zu.

Im Rahmen der Studie ATA129-RS002 wurden 84 vorbehandelte Personen mit EBV⁺PTLD identifiziert, die eine weitere Behandlung erhalten haben. 36 Personen hatten zuvor eine HCT erhalten und auf Rituximab versagt, 48 hatten zuvor eine SOT erhalten und auf Rituximab plus Chemotherapie versagt. Diese 84 Personen bildeten den externen Kontrollarm. Der Behandlungsarm bestand aus 30 Personen aus der Studie ALLELE (Datenschnitt: 05.11.2021),

darunter 14 Personen der HCT-Kohorte, bei denen Rituximab versagte, und 16 Personen der SOT-Kohorte, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagte. Es wurde eine gepoolte Analyse der HCT- und SOT-Gruppen durchgeführt, mit der Begründung die Daten so in vollem Umfang nutzen zu können, die Schätzgenauigkeit zu verbessern, die Aussagekraft zu erhöhen und wichtige prognostische Faktoren in dieser heterogenen Population zu berücksichtigen. Ergebnisse einer getrennten Auswertung der HCT- und SOT-Kohorten sind dem Studienbericht nur in Textform und lediglich für das mediane Überleben, ohne statistische Testung, zu entnehmen. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose und Krankheitscharakteristika wird eine separate Betrachtung und Ergebnispräsentation für die beiden Kohorten jedoch für erforderlich gehalten [2,17,28,29]. Die vorliegenden Ergebnisse sind hierfür nicht ausreichend. Aus dem indirekten Vergleich liegen weiterhin ausschließlich Ergebnisdaten zum Gesamtüberleben vor. Bei den Kaplan-Meier-Kurven zeigen sich anteilig in der Tabelecleucel-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe besonders zwischen Monat 12 und Monat 24 deutlich mehr Zensierungen. Zensierungsgründe sind nicht angegeben und die Ergebnisse der noch laufenden Studie ALLELE sind mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet (siehe Kapitel 4.3).

2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Bei Patientinnen und Patienten mit EBV-PTLD handelt es sich um eine sehr heterogene Population mit einer sehr breiten Altersspanne (Kinder und Erwachsene), unterschiedlichen Transplantationen (HCT vs. SOT unterschiedlichster Organe) und unterschiedlichen Verläufen (asymptotisch vs. fulminant) [18]. Viele Patientinnen und Patienten der Kontrollpopulation sind bereits nach 6 Monaten verstorben, wohingegen ein Viertel nach 2 Jahren noch am Leben war. Vor diesem Hintergrund ist die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen, um die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen, eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator.

Hier bestehen aufgrund des nicht ausreichend beschriebenen Vorgehens bei Confounder-Identifikation und -Selektion sowie fehlender Daten erhebliche Unsicherheiten. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht von einer Strukturgleichheit bzw. Vergleichbarkeit der Interventions- und der Kontrollpopulation ausgegangen werden bzw. kann diese nicht durch die durchgeführten Auswertungen erreicht werden. Getrennte Auswertung der HCT- und SOT-Kohorten liegen ebenfalls nicht vor, werden jedoch aufgrund der unterschiedlichen Patientencharakteristika und Prognose als erforderlich erachtet. Auch die Selektion sowohl der Interventions- als auch der Kontrollpopulation ist unzureichend begründet und beschrieben, sodass ein Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Abhängig vom Modell und dem Auswertungszeitpunkt, liegt das Hazard Ratio bei ca. 0,40 mit einem relativ breiten Konfidenzintervall. Da es sich bei der Studie ALLELE zudem um eine laufende Studie mit vielen vorzeitigen Zensierungen handelt (vergleiche Abschnitt 4.3), bestehen weitere Unsicherheiten. In Anbetracht der Limitationen liegen die Schätzer nicht in einer Größenordnung, in der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Effekte nicht ausschließlich aus Verzerrung resultieren. Die Ergebnisse können nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In der Studie ALLELE wurde zum Datenschnitt vom 05.11.2021 für insgesamt 130 Personen geprüft, ob Tabelecleucel in einer geeigneten HLA-Restriktion vorliegt. Die Überprüfung erfolgte noch vor dem Screening der Personen auf eine Eignung zur Teilnahme an der Studie. Dies traf auf 93 Personen zu. Für 30 dieser 93 Personen wurde kein weiteres Screening durchgeführt, aufgrund von Pre-Screening-Fehlern (n = 26), Versterben vor Behandlungsbeginn (n = 2) sowie einem noch nicht durchgeführten Screening zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n = 2). Von den 63 gescreenten Personen wurden 43 in die Studie ALLELE eingeschlossen und auch mit Tabelecleucel behandelt, 14 davon hatten in der Vergangenheit eine Stammzelltransplantation erhalten (HCT-Kohorte). Die Gruppe der von EBV⁺PTLD betroffenen Personen in Folge einer Organtransplantation (SOT-Kohorte) lässt sich weiter unterteilen, abhängig von der Vorbehandlung mit einer Chemotherapie. Da das vorliegende Anwendungsgebiet von Tabelecleucel begrenzt ist auf Personen mit SOT, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben (es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet), sind ausschließlich diese Personen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Den Studienunterlagen konnten keine Hinweise auf eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie-Behandlung der Personen aus der SOT-Kohorte ohne Vortherapie mit einer Chemotherapie entnommen werden, weshalb diese Kohorte (N = 13) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben der Studie ALLELE

| Studie ALLELE Allgemeine Angaben | SOT-R-Chemo | HCT | Gesamt |
|---|-------------|----------|---------------|
| Durchgeführte Bestandsprüfung, n | | | 130 |
| Geeignetes Tabelecleucel vorliegend, n | | | 93 |
| Davon nicht gescreent, n | | | 30 |
| Pre-Screening-Fehler | | | 26 |
| Tod vor Behandlungsbeginn | | | 2 |
| Aufgrund des Datenschnitts | | | 2 |
| Gescreent, n | | | 63 |
| Screening-Fehler ¹⁾ , n | | | 20 |
| Eingeschlossen, n (%) | 16 (100) | 14 (100) | 43 (100) |
| FAS ²⁾ , n (%) | 16 (100) | 14 (100) | 43 (100) |
| Unter Behandlung, n | 0 | 0 | ³⁾ |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 16 (100) | 14 (100) | |
| Aufgrund von: | | | |
| Behandlung abgeschlossen | 7 (44) | 6 (43) | |
| Krankheitsprogression ⁴⁾ | 3 (19) | 5 (36) | |
| Tod | 2 (13) | 0 | |
| Kein weiteres geeignetes Tabelecleucel | 1 (6) | 0 | |
| UE | 0 | 1 (7) | |
| Folgebehandlung | 1 (6) | 1 (7) | |
| Entzug der Einverständniserklärung | 0 | 1 (7) | |
| Andere | 2 (13) | 0 | |
| <i>Status zum Datenschnitt, n (%)</i> | | | ³⁾ |
| Laufend | 7 (44) | 8 (57) | |
| Studienabbruch | 9 (56) | 6 (43) | |
| Aufgrund von: | | | |
| Tod | 5 (31) | 3 (21) | |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 2 (13) | 1 (7) | |

| Studie ALLELE Allgemeine Angaben | SOT-R-Chemo | HCT | Gesamt |
|---|-----------------|------------------|------------------|
| Lost to Follow-up | 2 (13) | 0 | |
| Andere | 0 | 2 (14) | |
| Beobachtungsdauer (Monate), Median (min; max) | 5,5 (0,4; 25,3) | 14,1 (2,0; 35,4) | .. ³⁾ |
| Behandlungsdauer (Monate), Median (min; max) | 1,9 (0,3; 6,5) | 2,8 (0,2; 5,7) | .. ³⁾ |

¹⁾ Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht erfüllt.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden. Die weiteren Angaben in der Tabelle beziehen sich auf das FAS.

³⁾ Enthält auch Personen der nur mit Rituximab vorbehandelten SOT-Kohorte, die nicht für die Bewertung relevant; daher erfolgt hier keine Darstellung.

⁴⁾ Personen, die aufgrund eines UE „Krankheitsprogression“ abgebrochen haben, sind hier mit umfasst.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für die Studie EBV-CTL-201 liegen keine Informationen zur Anzahl der Bestandsprüfungen und der gescreenten Personen mit EBV⁺PTLD vor. Auf Ebene der gesamten Studie (jegliche EBV-assoziierte Erkrankungen) wurden 103 Personen gescreent, wovon für 6 kein Tabelecleucel in einer passenden HLA-Restriktion vorlag. In der vorliegenden Nutzenbewertung sind analog zur Studie ALLELE nur diejenigen Personen mit einem EBV⁺PTLD relevant, die sich in der mit Rituximab vorbehandelten HCT-Kohorte befanden sowie diejenigen mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung aus der SOT-Kohorte. Hinweise darauf, dass nicht mit Chemotherapie vorbehandelte Personen mit Organtransplantation für eine Chemotherapie-Behandlung ungeeignet waren, konnten nicht identifiziert werden. Eine Person aus der SOT-Kohorte starb nach Studieneinschluss, jedoch vor Therapiebeginn und wurde vom pU vom FAS ausgeschlossen.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben der Studie EBV-CTL-201

| Studie EBV-CTL-201 Allgemeine Angaben | SOT-R-Chemo | HCT | Gesamt |
|---|-------------|----------|------------------|
| Durchgeführte Bestandsprüfung, n | | | k. A. |
| Gescreent, n | | | 103 |
| Eingeschlossen ¹⁾ , n | 7 | 15 | 28 |
| FAS ²⁾ , n | 6 | 14 | 25 |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 6 (100) | 14 (100) | .. ³⁾ |
| Aufgrund von: | | | |
| Behandlung abgeschlossen | 3 (50) | 1 (7) | |
| Tod | 1 (17) | 3 (21) | |
| Kein weiteres geeignetes Tabelecleucel | 1 (17) | 1 (7) | |
| UE | 0 | 2 (14) | |
| Folgebehandlung | 0 | 3 (21) | |
| Entscheidung der Testperson | 1 (17) | 2 (14) | |
| Entscheidung des Prüfpersonals | 0 | 1 (7) | |
| Andere | 0 | 1 (7) | |
| Studie abgeschlossen, n (%) | 4 (67) | 3 (21) | .. ³⁾ |
| Studienabbruch, n (%) | 2 (33) | 11 (79) | |
| Aufgrund von: | | | |
| Tod | 1 (14) | 5 (36) | |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 1 (7) | 1 (7) | |
| Lost to Follow-up | 0 | 1 (7) | |
| Andere | 0 | 4 (29) | |

| Studie EBV-CTL-201 Allgemeine Angaben | SOT-R-Chemo | HCT | Gesamt |
|---|------------------|-----------------|-----------------|
| Beobachtungsdauer (Monate), Median (min; max) | 23,9 (2,6; 25,1) | 2,8 (1,0; 25,3) | – ³⁾ |
| Behandlungsdauer (Monate), Median (min; max) | 5,9 (1,2; 10,4) | 1,3 (0,0; 3,1) | – ³⁾ |

¹⁾ Eine Person aus der HCT-Kohorte ist nach dem Einschluss und vor Erhalt der 1. Dosis Tabelecleucel verstorben. Eine Person aus der Kohorte SOT-R-Chemo erhielt nach Angabe des pU Tabelecleucel in einer nicht repräsentativen Charge und wurde aus der Auswertung ausgeschlossen; diese Person hat die Behandlung aufgrund einer Folgetherapie beendet und die Studie vorzeitig aufgrund „Anderer Gründe“ abgebrochen.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4. Die weiteren Angaben in der Tabelle beziehen sich auf das FAS.

³⁾ Enthält auch Personen der nur mit Rituximab vorbehandelten SOT-Kohorte, die nicht für die Bewertung relevant; daher erfolgt hier keine Darstellung.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | |
|--|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
| Alter (Jahre) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 45 (22) | 45 (23) | 30 (22) | 40 (20) |
| Median (min; max) | 39 (17; 82) | 52 (3; 73) | 32 (7; 66) | 46 (2; 74) |
| Altersgruppe (Jahre), n (%) | | | | |
| ≥ 2 bis < 12 | 0 | 1 (7) | 2 (33) | 2 (14) |
| ≥ 12 bis < 18 | 2 (13) | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 18 bis < 65 | 10 (63) | 9 (64) | 3 (50) | 11 (79) |
| ≥ 65 | 4 (25) | 4 (29) | 1 (17) | 1 (7) |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| männlich | 7 (44) | 8 (57) | 3 (50) | 7 (50) |
| weiblich | 9 (56) | 6 (43) | 3 (50) | 7 (50) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| europäisch | 14 (88) | 12 (86) | 5 (83) | 10 (71) |
| asiatisch | 1 (6) | 1 (7) | 0 | 2 (14) |
| farbig/afro-amerikanisch | 0 | 0 | 0 | 0 |
| nativ-hawaiianisch/pazifisch | 1 (6) | 0 | 1 (17) | 0 |
| Andere | 0 | 1 (7) | 0 | 1 (7) |
| Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 2,3 (1,4) | 1,4 (0,9) | 1,8 (0,8) | 1,2 (0,6) |
| Median (min; max) | 2 (1; 5) | 1 (1; 4) | 2 (1; 3) | 1 (1; 3) |
| Art der Vortherapie, n (%) | | | | |
| Rituximab Monotherapie | 10 (63) | 14 (100) | 5 (83) | 14 (100) |
| Chemotherapie enthaltend | 16 (100) | 3 (21) | 6 (100) | 1 (7) |
| Immuntherapie, andere | 1 (6) | 1 (7) | 0 | 0 |
| Radiotherapie | 1 (6) | 1 (7) | 2 (33) | 3 (21) |
| Andere | 3 (19) | 1 (7) | 1 (17) | 0 |
| Zeit von Diagnose bis 1. Dosis Tabelecleucel (Monate) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 26,7 (47,0) | 3,5 (7,2) | 22,1 (24,7) | 2,1 (2,1) |
| Median (min; max) | 7,9 (2,0; 190,5) | 1,2 (0,6; 28,1) | 12,9 (1,9; 63,5) | 1,4 (0,2; 8,2) |

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | |
|--|-----------------------|-----------------|----------------------|------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
| ECOG-PS (Alter ≥ 16 Jahre), n (%) | 16 (100) | 13 (93) | 4 (67) | 12 (86) |
| 0 | 4 (25) | 5 (39) | 0 | 1 (8) |
| 1 | 5 (31) | 5 (39) | 2 (50) | 5 (42) |
| 2 | 4 (25) | 2 (15) | 2 (50) | 4 (33) |
| 3 | 2 (13) | 1 (8) | 0 | 1 (8) |
| Fehlend | 1 (6) | 0 | 0 | 0 |
| Lansky-Score (Alter < 16 Jahre), n (%) | 0 | 1 (7) | 2 (33) | 2 (14) |
| 20 | | 0 | 1 (50) | 0 |
| 50 | | 0 | 0 | 1 (50) |
| 60 | | 0 | 0 | 1 (50) |
| 90 | | 1 (100) | 1 (50) | 0 |
| Extranodale Erkrankung, n (%) | | | | |
| Ja | 13 (81) | 9 (64) | 2 (33) | 1 (7) |
| Nein | 3 (19) | 5 (36) | 3 (50) | 11 (79) |
| Fehlend | 0 | 0 | 1 (17) | 2 (14) |
| CD20-Status, n (%) | | | | |
| Positiv | 12 (75) | 6 (43) | 1 (17) | 3 (21) |
| Negativ | 3 (19) | 3 (21) | 1 (17) | 4 (29) |
| Unbekannt/Fehlend | 1 (6) | 5 (36) | 4 (67) | 7 (50) |
| Krankheitsstadium, n (%) | | | | |
| 1 | 0 | 4 (29) | 0 | 0 |
| 2 | 1 (6) | 1 (7) | 1 (17) | 0 |
| 3 | 2 (13) | 2 (14) | 0 | 0 |
| 4 | 3 (19) | 4 (29) | 0 | 0 |
| Unbekannt/Fehlend | 10 (63) | 3 (21) | 5 (83) | 14 (100) |
| Zeit von Transplantation bis PTLD-Diagnose (Monate) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 74,9 (82,0) | 10,4 (16,9) | 28,4 (45,9) | 21,1 (51,7) |
| Median (min; max) | 39,7 (3,0; 278,5) | 4,3 (0,6; 66,0) | 8,2 (3,5; 120,9) | 4,4 (1,4; 198,4) |
| PTLD-Morphologie/-Histologie, n (%) | | | | |
| DLBCL | 10 (63) | 10 (71) | 5 (83) | 4 (29) |
| PBL | 2 (13) | 1 (7) | 0 | 0 |
| Andere | 4 (25) | 3 (21) | 1 (17) | 9 (64) |
| Fehlend | 0 | 0 | 0 | 1 (7) |
| Lymphknotenbefall zum Screening, n (%) | | | | |
| Ja | 10 (63) | 12 (86) | k. A. | k. A. |
| Nein | 6 (38) | 2 (14) | | |
| Organtransplantat, n (%) | | | | |
| Niere | 6 (38) | | 3 (50) | |
| Herz | 5 (31) | n. z. | 1 (17) | n. z. |
| Lunge | 1 (6) | | 1 (17) | |
| Darm | 0 | | 1 (17) | |
| Kombination | 4 (25) | | 0 | |
| Serum-LDH-Wert, n (%) | | n = 13 | n = 4 | n = 12 |
| Normal | 4 (25) | 2 (15) | 1 (25) | 5 (42) |
| Erhöht | 12 (75) | 11 (85) | 3 (75) | 7 (58) |

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | |
|--|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
| <i>PTLD-adaptierter prognostischer Index¹⁾, n (%)</i> | | n = 13 | n = 4 | n = 12 |
| Niedriges Risiko | 1 (7) | 1 (7) | 0 | 1 (8) |
| Intermediäres Risiko | 6 (43) | 6 (46) | 2 (50) | 8 (67) |
| Hohes Risiko | 8 (57) | 6 (46) | 2 (50) | 3 (25) |
| Unbekannt | 1 (7) | 0 | 0 | 0 |

¹⁾ Nur Personen ≥ 16 Jahre. Zu Studieneinschluss: Niedriges Risiko = keine Risikofaktoren hinsichtlich Alter (< 60 Jahre); ECOG-PS (< 2) und LDH (Normal); Intermediate = ein hoher Risikofaktor; hohes Risiko = 2 oder 3 hohe Risikofaktoren.

Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktat-Dehydrogenase; n. z.: nicht zutreffend; PBL: Plasmoblastisches Lymphom; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Standardabweichung; SOT: Solide Organtransplantation.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Exposition mit der Studienmedikation | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | |
|--|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
| <i>Behandlungsdauer (Monate)</i> | | | | |
| Mittelwert (SD) | 2,4 (2,0) | 3,0 (1,7) | 5,8 (4,0) | 1,5 (1,1) |
| Median (min; max) | 1,9 (0,3; 6,5) | 2,8 (0,2; 5,7) | 5,9 (1,2; 10,4) | 1,3 (0,0; 3,1) |
| <i>Anzahl an Zyklen, n (%)</i> | | | | |
| 1 | 6 (38) | 2 (14) | 0 | 5 (36) |
| 2 | 3 (19) | 3 (21) | 2 (33) | 5 (36) |
| 3 | 3 (19) | 4 (29) | 0 | 3 (21) |
| 4 | 1 (6) | 2 (14) | 1 (17) | 1 (7) |
| 5 | 2 (13) | 3 (21) | 0 | 0 |
| > 6 | 1 (6) | 0 | 3 (50) | 0 |
| <i>Anzahl der Restriktionswechsel, n (%)</i> | | | | |
| 0 | 10 (63) | 14 (100) | 3 (50) | 8 (57) |
| 1 | 6 (38) | 0 | 3 (50) | 4 (29) |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 2 (14) |

Abkürzungen: HCT: Stammzelltransplantation; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Standardabweichung; SOT: Solide Organtransplantation.

Protokollverletzungen

In der Studie ALLELE liegen für 44 % der SOT-Kohorte und für 36 % der HCT-Kohorte wichtige Protokollverletzungen vor. Keine der einzelnen Protokollverletzungen trat dabei bei mehr als einer Person aus einer Kohorte auf. Es ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Für die Studie EBV-CTL-201 waren es ca. 71 % in der SOT-Kohorte und 43 % in der HCT-Kohorte, aber auch hier ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Für die Studie EBV-CTL-201 konnten keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert werden. Aus Tabelle 15 geht hervor, dass 3 Personen (21 %) der HCT-Kohorte die Behandlung aufgrund einer erhaltenen Folgetherapie abbrechen.

Tabelle 18: Folgetherapien in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Folgetherapien | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 ¹⁾ | |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
| Erhalt einer Folgetherapie, n (%) | 4 (25) | 5 (36) | k. A. | k. A. |
| Art der Folgetherapie, n (%) | | | N = 7 ²⁾ | |
| Immuntherapie | 3 (19) | 2 (14) | 2 (29) | 3 (21) |
| Chemotherapie | 0 | 4 (29) | 2 (29) | 2 (14) |
| Radiotherapie | 1 (7) | 1 (7) | 0 | 1 (7) |
| Anti-PTLD-Zelltherapie | 1 (6) | 0 | 0 | 0 |
| Andere | 0 | 0 | 1 (14) | 0 |

¹⁾ Finaler Datenschnitt vom 26.10.2020.

²⁾ Angaben zu Folgetherapien liegen nur inklusiver einer Person vor, die Tabelecleucel in einer nicht repräsentativen Charge erhalten hat.

Abkürzungen: HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 19 für den Datenschnitt vom 05.11.2021 der noch laufenden Studie ALLELE und in Tabelle 20 für den finalen Datenschnitt der Studie EBV-CTL-201 dargestellt. In den jeweils darauffolgenden Abbildungen befinden sich die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen. Aufgrund der relativ kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer werden in der Studie ALLELE nur die Ergebnisse bis Monat 12 dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ALLELE zum Zeitpunkt der Interimsanalyse; FAS¹⁾ (Datenschnitt: 05.11.2021)

| Studie ALLELE Ergebnisse zum Gesamtüberleben | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 |
|---|-----------------------|--------------------|
| Tod, n (%) | 7 (44) | 4 (29) |
| Beobachtungsdauer | | |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Median (min, max) | 5,5 (0,4; 25,3) | 14,1 (2,0; 35,4) |
| Zensierungen, n (%) | 9 (56) | 10 (71) |
| Gründe | k. A. | k. A. |
| Gesamtüberleben zu Monat 12 | | |
| KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾ | 64,3 [33,8; 83,5] | 70,1 [38,5; 87,6] |
| KM-Median ³⁾ (Monate) [95%-KI] ⁴⁾ | 16,4 [3,5; n. e.] | n. e. [5,7; n. e.] |

¹⁾ Alle eingeschlossenen Personen.

²⁾ Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

⁴⁾ 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Standardabweichung; SOT: Solide Organtransplantation.

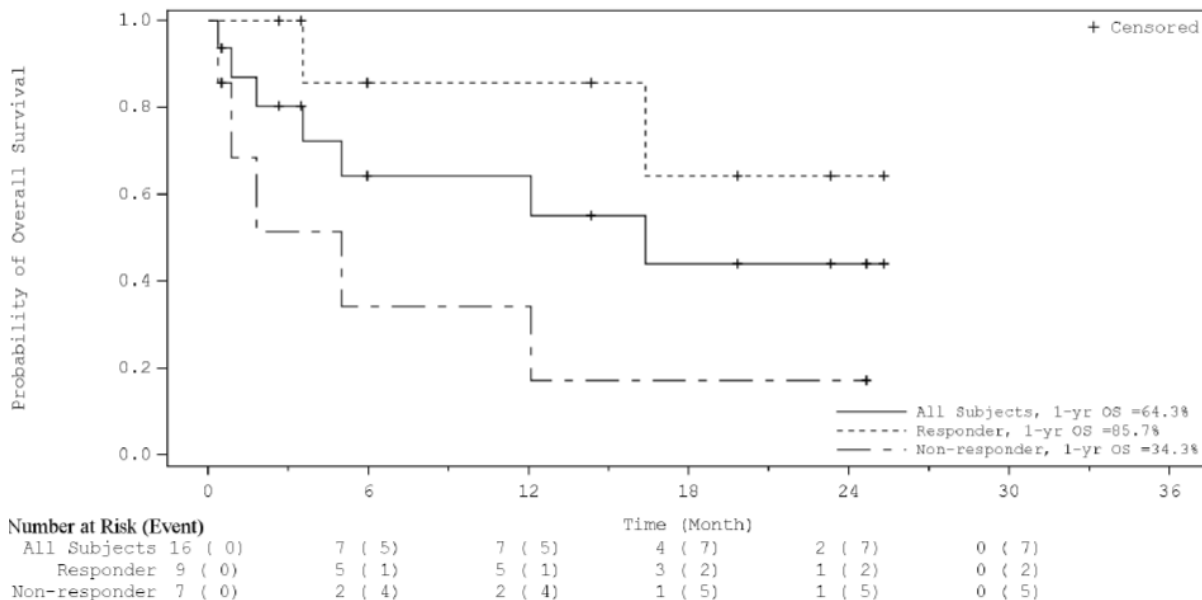


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE – SOT-Kohorte nach R-Chemo

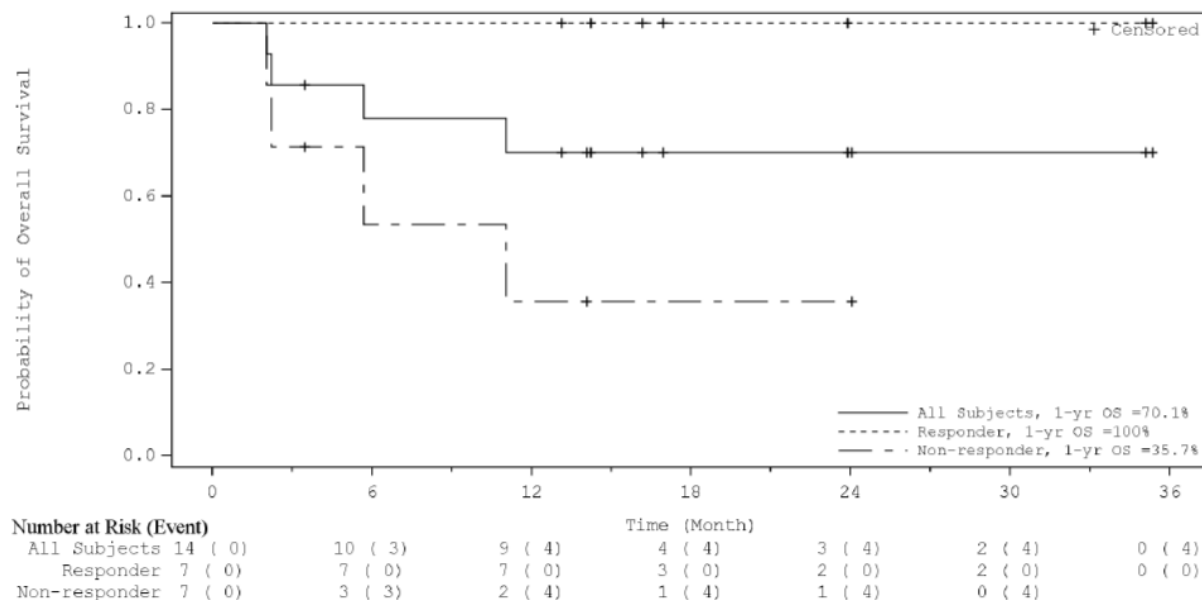


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ALLELE – HCT-Kohorte nach R-Chemo

Die Studie EBV-CTL-201 ist bereits abgeschlossen, mit einer Nachbeobachtung auf das Gesamtüberleben von 24 Monaten. Dennoch wurden in der HCT-Kohorte 6 Personen vorzeitig zensiert, also vor dem Studienende nach 24 Monaten, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve hervorgeht.

4 Zensurierungen ereigneten sich dabei innerhalb der ersten 6 Monate. Aufgrund der daraus resultierenden, sehr kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer werden in Studie CT-201 für die HCT-Kohorte nur die Ergebnisse bis Monat 12 dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie EBV-CTL-201; FAS¹⁾ (finaler Datenschnitt)

| Studie EBV-CTL-201 Ergebnisse zum Gesamtüberleben | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
|---|----------------------|--------------------|
| Tod, n (%) | 1 (17) | 5 (36) |
| Beobachtungsdauer | | |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Median (min, max) | 23,9 (2,6; 25,1) | 2,8 (1,0; 25,3) |
| Zensurierungen | 5 (83) | 9 (64) |
| Gründe | k. A. | k. A. |
| Gesamtüberleben zu Monat 12 KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾ | 83,3 [27,3; 97,5] | 61,5 [30,8; 81,8] |
| Gesamtüberleben zu Monat 24 KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾ | 83,3 [27,3; 97,5] | n. b. |
| KM-Median ³⁾ (Monate) [95%-KI] ⁴⁾ | n. e. [2,6; n. e.] | n. e. [1,5; n. e.] |

¹⁾ Umfasst alle eingeschlossenen Personen (EBV⁺ PTLD), die Tabelecleucel in einer repräsentativen Charge erhalten haben.

²⁾ Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

⁴⁾ 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.

Abkürzungen: EBV⁺: Epstein-Barr-Virus positiv; FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Standardabweichung; SOT: Solide Organtransplantation.

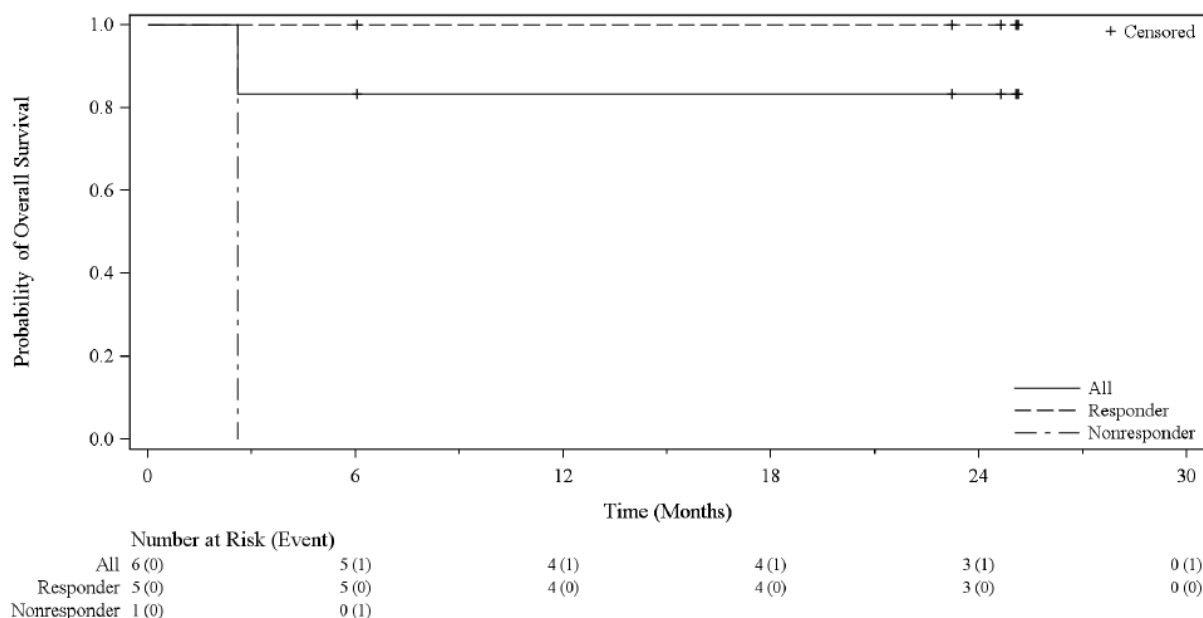


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – SOT-Kohorte nach R-Chemo

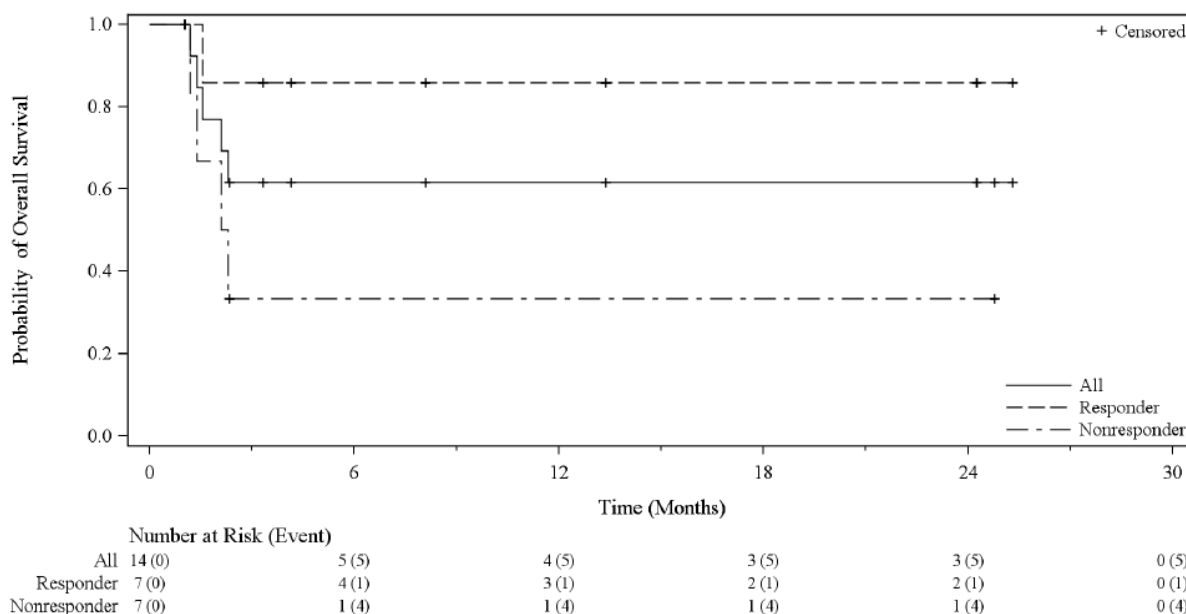


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie EBV-CTL-201 – HCT-Kohorte

3.3 Morbidität

Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden

Nach Baseline liegen für 11 Personen (69 %) aus der SOT-Kohorte der Studie ALLELE Angaben zum Status des Organtransplantats zum Datenschnitt vom 05.11.2021 vor. Bei einer Person mit einem Nierentransplantat ereignete sich eine Abstoßungsreaktion vom Grad 3, die nach Angaben im Studienbericht bereits zum Screening bestand. Für eine weitere Person ist eine Abstoßungsreaktion vom Grad 1 für ein Herztransplantat beschrieben. Transplantatverluste nach Behandlungsbeginn traten nicht auf.

In der Studie CTL-201 sind keine Abstoßungsreaktionen oder Transplantatverluste aufgetreten.

3.4 Lebensqualität

Es liegen keine relevanten Daten für die Lebensqualität vor.

3.5 Sicherheit

UE wurden in beiden Studien vollumfänglich bis 30 Tage nach letzter Dosis Tabelecleucel erhoben. Im Anschluss an diese Sicherheitsnachbeobachtung sollten nur noch UE berichtet werden, die vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt werden. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Den folgenden Tabellen liegt der finale Datenschnitt der Studie EBV-CTL-201 und ein Interimsdatenschnitt der Studie ALLELE vom 05.11.2021 zugrunde. Die Auswertung erfolgte jeweils im FAS, das alle Personen enthält, die mindestens 1 Dosis Tabelecleucel in einer repräsentativen Charge erhalten haben.

Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|---|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| UE | 15 (94) | 14 (100) | 6 (100) | 14 (100) | 21 (96) | 28 (100) |
| UE CTCAE-Grad \geq 3 | 11 (69) | 10 (71) | 5 (83) | 12 (86) | 16 (73) | 22 (79) |
| SUE | 8 (50) | 8 (57) | 5 (83) | 9 (64) | 13 (59) | 17 (61) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 3 (19) | 6 (43) | 0 | 1 (7) | 3 (14) | 7 (25) |

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HCT: Stammzelltransplantation; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 22 aufgeführt, für alle UE mit einer Inzidenz \geq 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201.

Tabelle 22: UE mit Inzidenz \geq 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| UE mit Inzidenz \geq 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12 (75) | 9 (64) | 5 (83) | 11 (79) | 17 (77) | 20 (71) |
| Pyrexie | 5 (31) | 5 (36) | 2 (33) | 5 (36) | 7 (32) | 10 (36) |
| Krankheitsprogression | 8 (50) | 5 (36) | 1 (17) | 4 (29) | 9 (41) | 9 (32) |
| Ermüdung | - | 4 (29) | 2 (33) | 4 (29) | 3 (14) | 8 (29) |
| Ödem peripher | - | - | - | 3 (21) | - | 4 (14) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 10 (63) | 9 (64) | 5 (83) | 8 (57) | 15 (68) | 17 (61) |
| Diarrhö | 4 (25) | 4 (29) | 3 (50) | 5 (36) | 7 (32) | 9 (32) |
| Übelkeit | 2 (13) | 4 (29) | 1 (17) | 2 (14) | 3 (14) | 6 (21) |
| Erbrechen | - | 3 (21) | - | 3 (21) | - | 6 (21) |
| Abdominalschmerz | 3 (19) | 2 (14) | 1 (17) | - | 4 (18) | 3 (11) |
| Obstipation | - | 2 (14) | - | - | - | 3 (11) |
| Trockener Mund | - | 2 (14) | - | - | - | 3 (11) |
| Dysphagie | - | - | - | 2 (14) | - | 3 (11) |
| Kolitis | - | - | 2 (33) | - | 3 (14) | - |

| UE mit Inzidenz \geq 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 11 (69) | 8 (57) | 5 (83) | 8 (57) | 16 (73) | 16 (57) |
| Pneumonie | - | 2 (14) | 2 (33) | 2 (14) | 3 (14) | 4 (14) |
| Clostridioides-difficile-Infektion | - | 2 (14) | - | - | - | 3 (11) |
| Sepsis | - | 3 (21) | - | - | - | 3 (11) |
| Harnwegsinfektion | 3 (19) | - | - | - | 3 (14) | - |
| Untersuchungen | 8 (50) | 7 (50) | 5 (83) | 10 (71) | 13 (59) | 17 (61) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 3 (19) | 5 (36) | - | 2 (14) | 3 (14) | 7 (25) |
| Leukozytenzahl verringert | 2 (13) | - | 2 (33) | 4 (29) | 4 (18) | 5 (18) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | - | - | - | 4 (29) | - | 4 (14) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | - | - | - | 3 (21) | 3 (14) | 3 (11) |
| Immunglobulin G im Blut erniedrigt | - | - | - | 2 (14) | - | 3 (11) |
| Gewicht erhöht | - | 2 (14) | - | - | - | 3 (11) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 7 (44) | 7 (50) | 4 (67) | 8 (57) | 11 (50) | 15 (54) |
| Appetit vermindert | 2 (13) | 3 (21) | 1 (17) | 3 (21) | 3 (14) | 6 (21) |
| Hyponatriämie | - | - | 3 (50) | 4 (29) | 4 (18) | 5 (18) |
| Dehydrierung | - | 3 (21) | - | - | - | 4 (14) |
| Hypokaliämie | 2 (13) | 3 (21) | 1 (17) | - | 3 (14) | 4 (14) |
| Hypomagnesiämie | 2 (13) | 2 (14) | 1 (17) | 2 (14) | 3 (14) | 4 (14) |
| Hypophosphatämie | - | 2 (14) | - | - | - | 3 (11) |
| Hypervolämie | 2 (13) | - | 1 (17) | - | 3 (14) | - |
| Hyperkaliämie | - | - | 2 (33) | - | 3 (14) | - |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (31) | 4 (29) | 4 (67) | 7 (50) | 9 (41) | 11 (39) |
| Husten | - | 2 (14) | 2 (33) | 3 (21) | 3 (14) | 5 (18) |
| Hypoxie | - | 2 (14) | - | 3 (21) | - | 5 (18) |
| Pleuraerguss | 2 (13) | - | 1 (17) | 2 (14) | 3 (14) | 3 (11) |
| Dyspnoe | 2 (13) | 2 (14) | 1 (17) | - | 3 (14) | - |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 5 (31) | 8 (57) | 1 (17) | 7 (50) | 6 (27) | 15 (54) |
| Juckreiz | 5 (31) | 2 (14) | 1 (17) | 3 (21) | 3 (14) | 5 (18) |
| Trockene Haut | - | 2 (14) | - | 2 (14) | - | 4 (14) |
| Makulopapulöser Ausschlag | - | 3 (21) | - | - | - | 4 (14) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 6 (38) | 4 (29) | 4 (67) | 5 (36) | 10 (46) | 9 (32) |
| Muskuläre Schwäche | - | - | - | 3 (21) | - | 4 (14) |
| Schmerzen in einer Extremität | 2 (13) | 2 (14) | 2 (33) | - | 4 (18) | - |

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (25) | 2 (14) | 4 (67) | 7 (50) | 8 (36) | 9 (32) |
| Schwindel | - | 2 (14) | - | 3 (21) | - | 5 (18) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 5 (31) | - | 1 (17) | 5 (36) | 6 (27) | 6 (21) |
| Angstzustände | 2 (13) | - | 1 (17) | - | 3 (14) | - |
| Gefäßerkrankungen | 4 (25) | 3 (21) | - | 6 (43) | 4 (18) | 9 (32) |
| Hypertonie | - | 2 (14) | - | 2 (14) | - | 4 (14) |
| Hypotonie | - | - | - | 3 (21) | - | 4 (14) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | - | 4 (29) | - | - | - | 5 (18) |
| Augenerkrankungen | 3 (19) | 3 (21) | 3 (50) | 2 (14) | 6 (27) | 5 (18) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (19) | 2 (14) | 3 (50) | 2 (14) | 6 (27) | 4 (14) |
| Anämie | 3 (19) | - | 1 (17) | - | 4 (18) | - |
| Herzerkrankungen | 4 (25) | - | - | 3 (21) | 4 (18) | 4 (14) |
| Sinustachykardie | - | - | - | 2 (14) | - | 3 (11) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 5 (31) | 2 (14) | 3 (50) | 2 (14) | 8 (36) | 4 (14) |
| Akute Nierenschädigung | 3 (19) | - | 3 (50) | - | 6 (27) | - |
| Erkrankungen des Immunsystems | - | - | - | 2 (14) | - | 3 (11) |
| Hepatobiliäre Störungen | 2 (13) | - | 1 (17) | - | 3 (14) | - |

Abkürzungen: -: Inzidenz der UE auf Ebene der Gesamtauswertung < 10 %; HCT: Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Daten auf Ebene der SOC vor. SUE auf Ebene der PT sind in Tabelle 23 dargestellt. Aufgrund der geringen Stichproben wurden nur schwere UE mit einer Inzidenz von ≥ 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 dargestellt.

Tabelle 23: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| Schwere UE mit Inzidenz ≥ 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung <i>Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|---|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Krankheitsprogression | 5 (31) | 5 (36) | 1 (17) | 4 (29) | 6 (27) | 9 (32) |
| Pneumonie | - | 2 (14) | 2 (33) | 2 (14) | 2 (9) | 4 (14) |
| Sepsis | - | 3 (21) | - | - | - | 3 (11) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 3 (19) | 4 (29) | - | 1 (7) | 3 (14) | 5 (18) |
| Leukozytenzahl verringert | - | 1 (7) | - | 2 (14) | - | 3 (11) |

| Schwere UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung <i>Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|---|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Appetit vermindert | - | 1 (7) | - | 2 (14) | - | 3 (11) |
| Hypoxie | - | 1 (7) | - | 3 (21) | - | 4 (14) |

Abkürzungen: -: Inzidenz der UE auf Ebene der Gesamtauswertung $< 10\%$; HCT: Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

SUE sind in Tabelle 24 dargestellt. Aufgrund der geringen Stichproben wurden nur SUE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 dargestellt.

Tabelle 24: SUE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| SUE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|---|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (19) | 4 (29) | 2 (33) | 5 (36) | 5 (23) | 9 (32) |
| Krankheitsprogression | 3 (19) | 4 (29) | 1 (17) | 3 (21) | 4 (18) | 7 (25) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2 (13) | - | 3 (50) | - | 5 (23) | - |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 5 (31) | 6 (43) | 3 (50) | 5 (36) | 8 (36) | 11 (39) |
| Pneumonie | - | 2 (14) | 2 (33) | 1 (7) | 2 (9) | 3 (11) |
| Sepsis | - | 3 (21) | - | - | - | 3 (11) |

Abkürzungen: -: Inzidenz der SUE auf Ebene der Gesamtauswertung $< 10\%$; HCT: Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 25 sind die UE von besonderem Interesse für jegliche UE und SUE abgebildet. Daten für schwere UE von besonderem Interesse (Grad ≥ 3) konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 25: UE von besonderem Interesse in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201

| UE von besonderem Interesse ¹⁾ | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Gesamt | | | | | | |
| Jegliche UE | 1 (6) | 1 (7) | 0 | 3 (21) | 1 (5) | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 2 (14) | 0 | 2 (7) |
| Graft-versus-Host-Erkrankung²⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 0 | 1 (7) | 0 | 3 (21) | 0 | 4 (14) |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 2 (14) | 0 | 2 (7) |

| UE von besonderem Interesse ¹⁾ | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt | |
|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT-R-Chemo N = 6 n (%) | HCT N = 14 n (%) | SOT R-Chemo N = 22 n (%) | HCT N = 28 n (%) |
| Infusionsbedingte Reaktion²⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom²⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Übertragung von Infektionskrankheiten²⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aufflackern der Tumorerkrankung²⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abstoßung von Knochenmark oder Organen³⁾⁴⁾ | | | | | | |
| Jegliche UE | 1 (6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5) | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

¹⁾ Enthält auch die UE mit identifiziertem oder potentielltem Risiko.

²⁾ Identifikation über Stichwortsuchen entsprechender Begriffe oder Klassifikationen des Prüfpersonals (siehe 2.3.4).

³⁾ Ereignisse des High Level Terms „Abstoßungsreaktion“ oder „Transplantat“.

⁴⁾ Ergebnisse zur Abstoßung von Knochenmark oder Organen wurden bereits bei der Morbidität dargestellt.

Abkürzungen: HCT: Stammzelltransplantation; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tabelecleucel

Tabelecleucel (Ebvallo®) wird angewendet zur 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 Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet. Für Tabelecleucel liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor.

Gemäß Fachinformation enthält die empfohlene Dosis von Tabelecleucel 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht der Patientinnen und Patienten, verabreicht als Injektion. Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patientinnen und Patienten Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt. Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels ist abhängig vom Ansprechen auf die Therapie und ist in einem Behandlungsalgorithmus (siehe Tabelle 1) bestimmt. Wird keine komplette oder partielle Remission erzielt, können die Behandelten auf eine Tabelecleucel-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen pro Person möglich) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie ALLELE war ein Therapieversagen auf Rituximab bzw. Rituximab plus Chemotherapie. Vom Anwendungsgebiet von Tabelecleucel sind abweichend davon jegliche vorbehandelten Personen umfasst. Da Rituximab jedoch dem Therapiestandard in der Erstlinie entspricht und in der Studie EBV-CTL-201 alle Personen mit EBV⁺PTLD mit Rituximab vorbehandelt waren, wird diese Abweichung als geringfügig erachtet.

Sowohl in der Studie ALLELE als auch in der Studie EBV-CTL-201 werden Folgezyklen von Tabelecleucel nach einem leicht von der Fachinformation abweichenden Algorithmus verabreicht. In der Studie ALLELE ist für Personen der SOT-Kohorte eine Behandlung mit maximal 2 verschiedenen HLA-Restriktionen vorgesehen, wohingegen gemäß Fachinformation bis zu 4 verschiedene HLA-Restriktionen möglich sind. Da in den weiteren Tabelecleucel-Studien (siehe Tabelle 2) nur sehr wenige behandelte Personen 3 oder mehr unterschiedliche HLA-Restriktionen erhielten, wird angenommen, dass allgemein nur ein geringer Anteil der SOT-Kohorte für 3 oder 4 unterschiedliche HLA-Restriktionen in Frage kommt. Diese Abweichung wird ebenfalls als geringfügig erachtet. Darüber hinaus ist in der Studie EBV-CTL-201 kein „Unbestimmtes Ansprechen“ im Behandlungsalgorithmus gemäß Studienprotokoll definiert. Erst nach einer weiteren Änderung im Rahmen eines Memos an die Studienzentren am 01.05.2018, nach dem letzten Protokollamendment, wurde dieses Kriterium in den Algorithmus implementiert. Es ist nicht beschrieben, wie viele Personen in der Studie EBV-CTL-201 zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren bzw. mit IR klassifiziert wurden.

Die Zulassung wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der kurzen Lebenserwartung der Betroffenen unter außergewöhnlichen Umständen erteilt. Der pU erhielt von der EMA als Auflage die Durchführung einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) und muss die finalen Ergebnisse der laufenden Studie ALLELE (finaler Studienbericht geplant für Dezember 2027) sowie jährliche Zwischenberichte einreichen.

4.2 Design und Methodik der Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die pivotale Studie ALLELE und die Studie EBV-CTL-201 berücksichtigt.

Studie ALLELE

Bei ALLELE handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel für die Behandlung von EBV⁺PTLD bei (a) SOT nach Versagen von Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie oder (b) HCT nach Versagen von Rituximab. Die Studie gliedert sich in eine Phase vor Behandlungsbeginn, in der neben einer Überprüfung auf die Verfügbarkeit von passendem Tabelecleucel für die Testperson (innerhalb von 21 Tagen vor Screening) auch die Screening-Untersuchung (innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie) durchgeführt wird. Daraufhin folgt eine Behandlungsphase, in der Tabelecleucel in 5-wöchigen (35 Tagen) Behandlungszyklen verabreicht wird. Am Ende jedes Zyklus wird das Ansprechen jeder Person einer klinischen und radiologischen Bewertung durch das Prüfpersonal unterzogen und abhängig davon über die weitere Behandlung anhand eines fest definierten Behandlungsalgorithmus entschieden. Nach dem Behandlungsende erfolgt eine 30-tägige Sicherheits-Nachbeobachtung und im Anschluss daran folgt die Langzeit-Nachbeobachtung auf das Ansprechen und das Gesamtüberleben für bis zu 5 Jahre. Primärer Endpunkt der Studie ist „Gesamtansprechen“.

Zum Datenschnitt vom 05.11.2021 wurde für insgesamt 130 Personen geprüft, ob Tabelecleucel in einer geeigneten HLA-Restriktion vorliegt, was auf 93 Personen zutrif. 30 dieser 93 Personen wurden nicht weiter hinsichtlich eines Studieneinschlusses überprüft, wie Tabelle 14 zu entnehmen ist. Davon unter anderem 2 aufgrund von Versterben vor Behandlungsbeginn und in 26 Fällen sind „Pre-Screening-Fehler“ angegeben; es ist unklar, aus welchen Gründen ein Screening bei diesen 26 Personen nicht durchgeführt worden ist. Von den 63 Personen, die einer Eignung auf Teilnahme an der Studie unterzogen wurden, wurden 43 eingeschlossen und behandelt – 16 in der SOT-Kohorte, vorbehandelt mit Rituximab und Chemotherapie, und 14 in der HCT-Kohorte, vorbehandelt mit Rituximab.

Aufgrund dieses sequenziellen Vorgehens bestehend aus Verfügbarkeitsprüfung, dem unklaren Pre-Screening und Screening kann die ITT-Population nicht abgegrenzt werden. Aussagen bezüglich Wirksamkeit sind daher nur für die Personen möglich, für die Tabelecleucel verfügbar ist und die nicht bereits vor dem Screening ausgeschieden sind. Die externe Validität ist daher eingeschränkt, da nicht abgeschätzt werden kann, inwieweit die Verfügbarkeit von HLA-kompatiblen Tabelecleucel in der Versorgung gegeben ist.

13 Personen aus der SOT-Kohorte mit Rituximab-Vorbehandlung sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, das bei Personen mit SOT regelhaft eine Vorbehandlung mit Chemotherapie vorsieht. Eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie ist bei diesen Personen nicht dokumentiert. Zum gegenwärtigen Datenschnitt (05.11.2021) befindet sich gut die Hälfte der relevanten Patientenpopulation noch in der Studie ALLELE. Die Behandlung ist bei allen bislang eingeschlossenen Personen bereits abgeschlossen.

Die HCT-Kohorte war im Median mit 52 Jahren etwas älter als die SOT-Kohorte (Median: 39 Jahre). Nur 2 Personen (13 %) der SOT-Kohorte bzw. 1 Person (7 %) der HCT-Kohorte war jünger als 18 Jahre und hinsichtlich der Abstammung war die Population überwiegend europäisch. Die Zeit von der Diagnose bis zur 1. Dosis Tabelecleucel lag im Median bei 8 Monaten in der SOT-Kohorte und bei 1 Monat in der HCT-Kohorte. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte eine extranodale Erkrankung. In der SOT-Kohorte waren Niere und Herz die häufigsten Transplantatorgane. Im für PTLD adaptierten prognostischen Index

hatten fast alle Personen aus beiden Kohorten ein intermediäres (SOT: 43 %; HCT: 46 %) oder ein hohes Risiko (SOT: 57 %; HCT: 46 %). Bezüglich der PTDL-Morphologie/-Histologie handelte es sich bei der Mehrheit der Studienteilnehmenden um ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Die größten Unterschiede zwischen HCT- und SOT-Population zeigten sich in der deutlich geringeren Zeit von der Diagnose bis zur 1. Dosis Tabelecleucel bzw. der Zeit von der Transplantation bis zur PTLD-Diagnose bei der HCT-Kohorte sowie mit im Median 1 Vorbehandlung weniger und einem ca. 20 % höheren Lymphknotenbefall für die HCT-Kohorte.

Tabelecleucel sollte in der Studie ALLELE in einer Dosierung von 2×10^6 Zellen/kg in Zyklen von 35 Tagen, bestehend aus 3 Dosen Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15, appliziert werden. Gemäß dem fest definierten Behandlungsalgorithmus (siehe Tabelle 28) orientierte sich die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen am Ansprechen der Patientinnen und Patienten, bewertet durch das Prüfpersonal. Auch Restriktionswechsel mit einer Anwendung von Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion waren bei unzureichendem Ansprechen (PD oder SD) vorgesehen, wobei der Erhalt von Tabelecleucel in bis zu 2 verschiedenen (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedenen (HCT-Kohorte) HLA-Restriktionen möglich war. Die mediane Behandlungsdauer lag in der SOT-Kohorte bei 1,9 Monaten und in der HCT-Kohorte bei 2,8 Monaten, wobei die Anzahl der Zyklen in der HCT-Kohorte etwas höher war. Abweichend vom definierten Behandlungsalgorithmus, der mindestens 2 Zyklen vorsieht, erhielten 6 Personen (38 %) der SOT-Kohorte und 2 (14 %) der HCT-Kohorte lediglich 1 Behandlungszyklus. Eine Rationale hierfür ist nicht angegeben. Restriktionswechsel wurden ausschließlich in der SOT-Kohorte bei 38 % der Personen durchgeführt. Eine gegen EBV⁺PTLD gerichtete Folgetherapie, insbesondere Immuntherapie und Chemotherapie, erhielten 25 % der SOT Kohorte und 36 % der HCT-Kohorte. Hier ist die noch nicht abgeschlossene Nachbeobachtung bei gut der Hälfte der ALLELE-Population zu berücksichtigen.

Ursprünglich wurden für Personen mit SOT und für Personen mit HCT 2 unterschiedliche Studien mit Tabelecleucel geplant und begonnen. Aufgrund einer schleppenden Rekrutierung wurde mit Amendment 3 vom 31.03.2019, nachdem bereits die ersten Personen in die Studie ALLELE eingeschlossen waren, eine Integration der HCT-Kohorte (ursprünglich Studie ATA129-EBV-301) in die Studie ALLELE beschlossen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Beurteilung des Ansprechens zur Bewertung der Wirksamkeit auf Basis eines IORA erfolgt. Klinische Entscheidungen werden auf Basis der Bewertung des lokalen Prüfpersonals getroffen, ggf. in Rücksprache mit dem Medical Monitor, sodass es hierbei zu Abweichungen kommen kann.

Das Verzerrungspotential der Studie ALLELE wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Studie EBV-CTL-201

Bei der Studie EBV-CTL-201 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Expanded-Access-Studie zur Behandlung von Personen mit EBV-assoziiertes 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. Die Studie wurde in 15 Studienzentren in Nordamerika durchgeführt. Für die Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Personen mit EBV⁺PTLD relevant. Im Rahmen der Screening-Periode ab 21 Tage vor Beginn der Behandlungsphase wurde eine Verfügbarkeitsüberprüfung durchgeführt. In der Behandlungsphase wurde Tabelecleucel in 35-tägigen Behandlungszyklen verabreicht. Nach dem Behandlungsende erfolgt eine 30-tägige Sicherheits-Nachbeobachtung und die anschließende Langzeit-Nachbeobachtung auf das Ansprechen und das Gesamtüberleben dauerte bis zu 2 Jahre. Im Studienprotokoll wurden keine Endpunkte definiert, gemäß SAP war der primäre Endpunkt der Studie „Gesamtansprechen“. EBV-CTL-201 wurde am 08.09.2020 abgeschlossen, ein finaler Studienbericht liegt vor.

Zur Anzahl der durchgeführten Bestandsprüfungen hinsichtlich HLA-kompatiblen Tabelecleucel liegen keine Informationen vor. Insgesamt 103 Personen wurden auf einen Einschluss in die Studie EBV-CTL-201 hin geprüft, dies bezieht jedoch auch die weiteren EBV-assoziierten Erkrankungen mit ein. Letztendlich wurden 28 Personen mit EBV⁺PTLD eingeschlossen, davon 15 in die HCT-Kohorte und 13 in die SOT-Kohorte. In der SOT-Kohorte waren jedoch auch 6 Personen enthalten, die nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden und eine fehlende Eignung ist auch nicht dokumentiert, weshalb ausschließlich die 7 mit Rituximab und Chemotherapie vorbehandelten Personen berücksichtigt werden können. Eine Person aus der HCT-Kohorte ist nach dem Einschluss und vor Erhalt der 1. Dosis Tabelecleucel verstorben. Das vom pU zur Auswertung herangezogene FAS schließt diese verstorbene Person jedoch aus, da es sich ausschließlich auf alle Personen mit mindestens einer Dosis Tabelecleucel bezieht. Analog zur Studie ALLELE kann aufgrund des Vorgehens die ITT-Population auch in der Studie EBV-CTL-201 nicht abgegrenzt werden. Aussagen bezüglich Wirksamkeit sind daher nur für die Personen möglich für die Tabelecleucel verfügbar ist und verabreicht wird. Die externe Validität ist eingeschränkt.

Die Studie EBV-CTL-201 wurde in der SOT-Kohorte von 67 % abgeschlossen. In der HCT-Kohorte der Studie waren es lediglich 21 % der Testpersonen; neben 5 Todesfällen (36 %), jeweils einem Lost to Follow-up und Rückzug der Einverständniserklärung sind hier für 4 Personen (29 %) „andere“, nicht näher beschriebene Gründe für einen Studienabbruch angegeben.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren in der SOT-Kohorte im Median 32 Jahre alt und in der HCT-Kohorte 46 Jahre. Ähnlich zur Studie ALLELE waren nur 2 Personen (33 %) in der SOT-Kohorte bzw. 2 Personen (14 %) in der HCT-Kohorte jünger als 18 Jahre alt und hinsichtlich der Abstammung war die Population überwiegend europäisch. Die Zeit von der Diagnose bis zur 1. Dosis Tabelecleucel lag im Median bei 13 Monaten in der SOT-Kohorte und bei 1 Monat in der HCT-Kohorte. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte, im Gegensatz zur Studie ALLELE, keine extranodale Erkrankung. In der SOT-Kohorte waren Nieren (50 %) die häufigsten Transplantatorgane. Im für PTLD adaptierten prognostischen Index hatten fast alle Personen aus beiden Kohorten ein intermediäres (SOT: 50 %; HCT: 67 %) oder ein hohes Risiko (SOT: 50 %; HCT: 25 %). Bezüglich der PTLD-Morphologie/-Histologie handelte es sich nur bei der Mehrheit der Personen mit SOT um ein DLBCL, bei Personen mit HCT waren es „andere“ Lymphome. Die größten Unterschiede zwischen HCT- und SOT-Population bestanden, analog zur Studie ALLELE, in der deutlich geringeren Zeit von der Diagnose bis zur 1. Dosis Tabelecleucel bzw. der Zeit von der Transplantation bis zur PTLD-Diagnose sowie weniger Vorbehandlungen bei der HCT-Kohorte.

Zwischen den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 zeigten sich deutlichere Abweichungen in den Charakteristika der Kohorten nur bei der extranodalen Erkrankung, der PTLD-Morphologie/-Histologie und dem prognostischen Index. Auf Basis dieser Daten deutet sich eine etwas bessere Prognose in der HCT-Kohorte der Studie EBV-CTL-201 an. Für relevante Parameter, wie Krankheitsstadium oder Lymphknotenbefall, liegen jedoch keine Angaben vor. Auch hier ist die eingeschränkte Aussagekraft der kleinen Fallzahl im SOT-Arm der Studie EBV-CTL-201 zu berücksichtigen.

Tabelecleucel sollte in der Studie EBV-CTL-201 ebenfalls in einer Dosierung von 2×10^6 Zellen/kg in Zyklen von 35 Tagen, bestehend aus 3 Dosen Tabelecleucel an den Tagen 1, 8 und 15, appliziert werden. Gemäß dem fest definierten Behandlungsalgorithmus (siehe Tabelle 29 im Anhang) orientierte sich die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen am Ansprechen der Patientinnen und Patienten, bewertet durch das Prüfpersonal. Auch Restriktionswechsel mit einer Anwendung von Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion waren bei unzureichendem Ansprechen (PD oder SD) vorgesehen, wobei der Erhalt von Tabelecleucel in bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen

möglich war. Die mediane Behandlungsdauer lag in der SOT-Kohorte bei 6 Monaten und war damit deutlich höher als in der HCT-Kohorte mit 1 Monat. Dabei erhielten 5 der 14 Personen aus der HCT-Kohorte lediglich 1 Behandlungszyklus, wobei gemäß Behandlungsalgorithmus in jedem Fall mindestens 2 Zyklen vorgesehen waren. Es ist unklar, worin diese Abweichung begründet ist. Restriktionswechsel waren deutlich häufiger in der Studie EBV-CTL-201 verglichen mit der Studie ALLELE und wurden bei knapp 50 % der Studienpopulation durchgeführt. Mehr als 1 Restriktionswechsel erhielten jedoch lediglich 2 Personen, beide aus der HCT-Kohorte. Der Anteil der Personen mit einer gegen EBV⁺PTLD gerichteten Folgetherapie ist nicht angegeben. In der SOT-Kohorte ist für jeweils 2 Personen eine Chemotherapie bzw. Immuntherapie dokumentiert, in der HCT-Kohorte für 3 bzw. 2 Personen.

Das Verzerrungspotential der Studie EBV-CTL-201 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Ergebnisdarstellung

Im Rahmen des Zulassungsprozesses setzt der pU post hoc zwei weitere SAP auf, in denen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aller Studien mit Tabelecleucel aus Tabelle 2 zum einen für die Wirksamkeit und zum anderen für die Sicherheit beschrieben ist. Diese Ergebnisse werden vom pU auch im Nutzendossier präsentiert. Dabei wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die eine „repräsentative Charge“ Tabelecleucel erhalten hatten. Nach Angaben des pU waren einige verabreichte Chargen (aus der Tabelecleucel Prozessversion 1 [PV1]) mit erheblicher Variabilität hergestellt worden und galten daher als nicht repräsentativ für Tabelecleucel. Dieses Vorgehen kann nicht beurteilt werden. Aus den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde offensichtlich nur eine Person der SOT-Kohorte aus der Studie EBV-CTL-201 mit einer nicht repräsentativen Charge behandelt. Diese Person hat die Behandlung aufgrund einer Folgetherapie beendet und die Studie vorzeitig aufgrund „Anderer Gründe“ abgebrochen. Es ist nicht von einer deutlichen Beeinflussung der Ergebnisse durch dieses Vorgehen auszugehen.

Die folgende Ergebnispräsentation erfolgt getrennt für die SOT- und die HCT-Kohorte. Zum einen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Charakteristika zu Baseline, wie Vorbehandlung und Zeit bis zur Diagnose. Zum anderen aufgrund der, unter Vorbehalt geringer Fallzahlen, Unterschiede in Bezug auf das beobachtete Gesamtüberleben [2,17,28,29]. Ursprünglich sollten die SOT- und die HCT-Kohorte in 2 unterschiedlichen Studien untersucht werden. Erst aufgrund von Rekrutierungsproblemen erfolgte in Amendment 3 (31.03.2019) die Integration der HCT-Kohorte aus der Studie ATA129-EBV-301 in die Studie ALLELE.

Indirekter Vergleich

Der vom pU präsentierte indirekte Vergleich ohne Brückenkompator, basierend auf einer Subpopulation aus der Studie ALLELE (Ausschluss aller Personen der Kohorte SOT-R) verglichen mit Kontrolldaten aus der Studie ATA129-RS002 (Personen, die die Standardtherapie erhalten haben), wird nicht berücksichtigt. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht auf eine ausreichende Strukturgleichzeit zwischen den Behandlungsgruppen geschlossen werden und die Effektschätzer zum Gesamtüberleben liegen nicht in einer Größenordnung, die nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung bedingt sein könnte (siehe Kapitel 2.6).

4.3 Mortalität

Daten zum Gesamtüberleben liegen aus den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei ALLELE um eine noch laufende und rekrutierende Studie handelt, in der eine Nachbeobachtung der Mortalität für 5 Jahre vorgesehen ist. In der Studie EBV-CTL-201 sollte Mortalität bis 2 Jahre nach Erhalt der 1. Dosis Tabelecleucel erfasst werden.

Von den 14 Personen aus der HCT-Kohorte der Studie ALLELE waren zum Zeitpunkt des Interimdatenschnitts vom 05.11.2021 4 Personen verstorben. Das mediane Überleben war zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht, die mediane Beobachtungsdauer liegt bei 14 Monaten. Gut die Hälfte der insgesamt 10 Zensierungen ereignete sich bereits zwischen Monat 12 und Monat 18, sodass ausschließlich das Gesamtüberleben zu Monat 12 (beträgt 70 %) berücksichtigt wird. 57 % der HCT-Kohorte standen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Nachbeobachtung. 21 % hatten die Studie ohne Ereignis abgebrochen, wobei laut Studienprotokoll diese Patientinnen und Patienten wenn möglich weiterhin für das Überleben nachbeobachtet werden sollten. Die Daten erscheinen dementsprechend noch nicht reif, um das Gesamtüberleben zu Monat 24 zu beurteilen bzw. das mediane Überleben schätzen zu können. In der mit Rituximab und Chemotherapie vorbehandelten SOT-Kohorte verstarben bis zum Datenschnitt vom 05.11.2021 44 % der Patientinnen und Patienten. Das mediane Überleben ist mit 16 Monaten angegeben, bei einer deutlich kürzeren medianen Beobachtungsdauer von 5,5 Monaten. Mit 4 Personen (25 %) wurde ein relevanter Anteil der Population bereits vor Monat 6 zensiert. Analog zu den Daten der HCT-Kohorte erscheinen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der laufenden Studie ALLELE noch nicht reif und daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

In der bereits abgeschlossenen Studie EBV-CTL-201 verstarben 5 Personen (36 %) der HCT-Kohorte. Auch hier wurde das mediane Überleben zum Studienende nicht erreicht, die mediane Beobachtungsdauer lag jedoch nur bei 2,8 Monaten. Aus den Kaplan-Meier-Kurven geht hervor, dass 6 der 9 Zensierungen vorzeitig, vor Erreichen des Monats 24 (Ende der Nachbeobachtung), und davon 4 bereits vor Monat 6 erfolgten. Mangels Zensierungsgründen ist unklar, weshalb diese Personen vorzeitig zensiert wurden. Im Rahmen der allgemeinen Informationen zur Studie ist „Rückzug der Einverständniserklärung“ und „Lost to Follow-up“ angegeben, zusätzlich sind 4 Personen aus „Anderen Gründen“ ohne Ereignis aus der Studie ausgeschieden. Aus diesem Grund wird das Gesamtüberleben zu Monat 24 nicht berücksichtigt und das Gesamtüberleben zu Monat 12, das mit 70 % angegeben ist, ist mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Von den 6 Personen der SOT-Kohorte wurde dagegen nur 1 Person vorzeitig zensiert, aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung, wie aus den Studiencharakteristika hervorgeht. Es ereignete sich 1 Todesfall und das mediane Überleben wurde auch hier nicht erreicht. Das Gesamtüberleben zu Monat 24 betrug 83 %. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch durch die kleine Stichprobe von 6 Personen erheblich limitiert.

In der SOT-Kohorte ist das Gesamtüberleben zu Monat 12 in der Studie ALLELE mit 64,3 % (95%-KI: [33,8; 83,5]) angegeben, in der Studie EBV-CTL-201 beträgt es 83,3 % (95%-KI: [27,3; 97,5]). Das Gesamtüberleben der HCT-Kohorte zu Monat 12 wird in der Studie ALLELE auf 70,1 % (95%-KI: [38,5; 87,6]) und in der Studie EBV-CTL-201 auf 61,5 % (95%-KI: [30,8; 81,8]) geschätzt.

Insgesamt ist eine Interpretation und Bewertung der Gesamtmortalität aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des geringen Stichprobenumfangs nicht möglich. Der Effekt von Tabelecleucel auf die Mortalität bei Personen mit EBV⁺PTLD kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D-VAS) wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden können. Die Ergebnisse zum Ansprechen basieren maßgeblich auf bildgebenden Verfahren und werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird daher lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.

Transplantatverlust oder Abstoßungsreaktionen bei Personen mit Organtransplantationen traten in der Studie EBV-CTL-201 nicht auf. In der Studie ALLELE sind ebenfalls keine Transplantatverluste nach Behandlungsbeginn dokumentiert. Es ereignete sich eine Abstoßungsreaktion vom Grad 3 bei einer Nieren-transplantierten Person, die nach Angaben im Studienbericht bereits zum Screening bestand; für eine weitere Person ist eine Abstoßungsreaktion vom Grad 1 für ein Herztransplantat beschrieben. Insbesondere aufgrund der geringen Stichprobengröße kann der Effekt von Tabelecleucel auf Transplantatverluste oder Abstoßungsreaktionen nicht abschließend beurteilt werden.

Die Datenlage zu Tabelecleucel hinsichtlich der Morbidität ist limitiert. Daten zur Symptomatik liegen nicht vor. Der Effekt von Tabelecleucel auf die Morbidität bei Personen mit EBV⁺PTLD kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

In der Kategorie „Lebensqualität“ liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte (FACT-Lym) wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden können.

4.6 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse sollten bis 30 Tage nach letzter Dosis Tabelecleucel oder bis zur Aufnahme einer nicht im Protokoll vorgesehenen, gegen die EBV⁺PTLD gerichtete, Folgetherapie erfasst werden. Im Anschluss an diese Sicherheitsnachbeobachtung sollten nur noch UE berichtet werden, die vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt werden. Die Erhebung der langfristigen Sicherheit ab 30 Tage nach Behandlungsende oder bis Beginn einer Folgetherapie erfolgt damit nur noch selektiv. Abgesehen von ein paar kleineren Abweichungen bei der Beurteilung von „Aufflackern der Tumorerkrankung“ und der Krankheitsprogression, war die Erhebung der UE in beiden Studien im Wesentlichen vergleichbar, sodass eine gemeinsame Auswertung der Studien jeweils für die SOT- und die HCT-Kohorte erfolgt.

Insgesamt präsentiert der pU keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie ALLELE ist explizit angegeben, dass Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen, wie z. B. „Pneumonie“, ebenfalls als UE klassifiziert werden sollten. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. UE des PT „Krankheitsprogression“ ereigneten sich, neben „Pyrexie“, sowohl in der Gesamt-SOT-Kohorte mit 41 % als auch der Gesamt-HCT-Kohorte mit 32 % am häufigsten. UE des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind ebenfalls mit > 60 % sehr häufig, wobei EBV⁺PTLD oft mit einer gastrointestinalen Manifestation einhergeht [18,27]. In Anbetracht der Erhebung der UE und der vorliegenden Ergebnisse ist davon auszugehen, dass UE, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, im relevanten Umfang in den Ergebnissen zu den UE enthalten sind. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu den UE ist daher eingeschränkt.

Nahezu alle Personen der relevanten Kohorten der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 erlitten mindestens ein UE. UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten in beiden Kohorten bei mindestens 50 % der Personen auf. Wie bereits beschrieben, waren UE der PT „Krankheitsprogression“ (SOT: 41 % bzw. HCT: 32 %), „Pyrexie“ (32 % bzw. 36 %), „Diarrhö“ (jeweils 32 %) und „Ermüdung“ (14 % bzw. 29 %) am häufigsten.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten je nach Kohorte und Studie bei 69 % bis 86 % der Studienteilnehmenden auf. In beiden Studien lagen schwere UE auf Ebene der SOC nicht vor. Neben dem PT „Krankheitsprogression“ (27 % bzw. 32 %) ereigneten sich die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (14 % bzw. 18 %) und „Hypoxie“ (jedoch nur in der HCT-Kohorte; 14 %) häufig. Die Mehrheit aller Studienteilnehmenden erlitt außerdem mindestens ein SUE, die am häufigsten die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ betrafen. Der häufigste PT war erneut „Krankheitsprogression“ mit 18 % bzw. 25 % betroffener Personen.

Zwischen der SOT-Kohorte und der HCT-Kohorte zeigten sich dabei keine relevanteren Unterschiede. UE jeglichen Schweregrads der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und des PT „Erbrechen“ ereigneten sich häufiger in der HCT-Kohorte, wohingegen das PT „Akute Nierenschädigung“ häufiger in der SOT-Kohorte auftrat.

Allgemein sind in der Studie EBV-CTL-201 deutlich weniger ($n = 1$) Abbrüche der Studienmedikation im Vergleich zur Studie ALLELE dokumentiert ($n = 9$). 43 % der Personen der Gesamt-HCT-Kohorte brach die Studienmedikation ab, genau wie 19 % der SOT-Kohorte. Die präspezifizierten UE von besonderem Interesse oder mit identifiziertem oder potentielltem Risiko ereigneten sich in beiden Studien nur selten. Eine Person aus der HCT-Kohorte der Studie ALLELE erlitt eine Graft-versus-Host-Erkrankung, in der HCT-Kohorte der Studie EBV-CTL-201 waren es 3 Personen (21 %), wovon 2 (14 %) als SUE berichtet sind.

Unter anderem aufgrund der geringen Stichprobengröße in den Studien und der heterogenen Patientenpopulation wird von der EMA die Generierung weiterer Evidenz in einer PASS gefordert.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs und der Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung von Krankheitssymptomatik, ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Tabelecleucel bei Personen mit EBV⁺PTLD nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tabelecleucel (Ebvallo®) ist zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und 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 Personen mit solider Organtransplantation (SOT) umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet. Die Nutzenbewertung von Tabelecleucel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ALLELE (ATA129-EBV-302), einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel für die Behandlung von EBV⁺PTLD. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Studie EBV-CTL-201 berücksichtigt, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Expanded-Access-Studie zur Behandlung von Personen mit EBV-assoziierten Virämie oder Malignomen, für die es keine anderen zugelassenen Therapieoptionen gibt. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ALLELE mit Studie ATA129-RS002 wird für die Nutzenbewertung als ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die relevanten Teilpopulationen aus den Studien werden in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in den nachfolgenden zusammenfassenden Tabellen hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALLELE

| Studie ALLELE ¹⁾ Darstellung d. Ergebnisse | Tabelecleucel | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 ²⁾ | HCT N = 14 ²⁾ |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Personen mit Ereignis, n (%) | 7 (44) | 4 (29) |
| Zu Monat 12 KM-Schätzer [95%-KI] | 64,3 [33,8; 83,5] | 70,1 [38,5; 87,6] |
| Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] ³⁾ | 16,4 [3,5; n. e.] | n. e. [5,7; n. e.] |
| Morbidität | | |
| | <i>n (%)⁴⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Transplantatverlust | 11 (69) | 0 |
| Abstoßungsreaktion | 11 (69) | 2 (18) |
| Sicherheit | | |
| Unerwünschte Ereignisse⁶⁾ | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 11 (69) | 10 (71) |
| SUE | 8 (50) | 8 (57) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 3 (19) | 6 (43) |

¹⁾ Datenschnitt vom 05.11.2021.

²⁾ FAS, bestehend aus allen Personen, die in die Studie ALLELE eingeschlossen und mit Tabelecleucel behandelt wurden.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.

⁴⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁵⁾ Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben.

⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sowie die gepoolten UE der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. a.: nicht angegeben; n. e.: nicht erreicht; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie EBV-CTL-201

| Studie EBV-CTL-201 ¹⁾ Darstellung d. Ergebnisse | Tabelecleucel | | |
|---|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 6 ²⁾ | | HCT N = 14 ²⁾ |
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben | | | |
| Personen mit Ereignis, n (%) | 1 (17) | | 5 (36) |
| Zu Monat 12 KM-Schätzer [95%-KI] | 83,3 [27,3; 97,5] | | 61,5 [30,8; 81,8] |
| Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] ³⁾ | n. e. [2,6; n. e.] | | n. e. [1,5; n. e.] |
| Morbidität | | | |
| | n (%) ⁴⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | Personen mit Ereignis, n (%) |
| Transplantatverlust | 6 (100) | 0 | n. a. ⁵⁾ |
| Abstoßungsreaktion | 6 (100) | 0 | n. a. ⁵⁾ |
| Sicherheit | | | |
| Unerwünschte Ereignisse⁶⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | | Personen mit Ereignis, n (%) |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 5 (83) | | 12 (86) |
| SUE | 5 (83) | | 9 (64) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 0 | | 1 (7) |

¹⁾ Finaler Datenschnitt.

²⁾ FAS, bestehend aus allen Personen, die in die Studie EBV-CTL-201 eingeschlossen und mit Tabelecleucel behandelt wurden. Eine Person aus der SOT-Kohorte erhielt nach Angaben des pU Tabelecleucel in einer nicht-repräsentativen Charge und wurde aus der Auswertung ausgeschlossen.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.

⁴⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁵⁾ Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben.

⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sowie die gepoolten UE der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. a.: nicht angegeben; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Atara Biotherapeutics.** Comparison of overall survival in subjects treated with tabellecleucel 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 [unveröffentlicht]. 18.10.2021.
2. **Atara Biotherapeutics.** A descriptive, multinational, multicenter non-interventional retrospective chart review study of patients with biopsy-proven EBV+ PTLD following HCT or SOT who received rituximab or rituximab plus chemotherapy between January 2000 and December 2018 and were refractory or had relapsed after such therapy (RS002 study); final version [unveröffentlicht]. 03.10.2022.
3. **Atara Biotherapeutics.** Integrated summary of efficacy for tabellecleucel; full version for regulatory submission, tables, figures, and listings (ALLEELE) [unveröffentlicht]. 21.06.2022.
4. **Atara Biotherapeutics.** Integrated summary of efficacy for tabellecleucel; full version for regulatory submission, tables, figures, and listings (ATA129-ISE) [unveröffentlicht]. 01.10.2021.
5. **Atara Biotherapeutics.** Integrated summary of efficacy for tabellecleucel; full version for regulatory submission, tables, figures, and listings (ATA129-ISS) [unveröffentlicht]. 27.06.2022.
6. **Atara Biotherapeutics.** Integrated summary of efficacy for tabellecleucel; statistical analysis plan (ATA129-ISE) [unveröffentlicht]. 15.09.2021.
7. **Atara Biotherapeutics.** Integrated summary of efficacy for tabellecleucel; statistical analysis plan (ATA129-ISS) [unveröffentlicht]. 16.09.2021.
8. **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: clinical study report [unveröffentlicht]. 13.02.2021.
9. **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: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 09.09.2020.
10. **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: study protocol [unveröffentlicht]. 15.10.2020.
11. **Atara Biotherapeutics.** Multicenter, open label, phase 3 study of tabellecleucel 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); clinical study report [unveröffentlicht]. 13.10.2021.
12. **Atara Biotherapeutics.** Multicenter, open label, phase 3 study of tabellecleucel 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); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 10.08.2020.
13. **Atara Biotherapeutics.** Multicenter, open label, phase 3 study of tabellecleucel 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 protocol [unveröffentlicht]. 15.10.2020.

14. **Atara Biotherapeutics.** A retrospective study of treatment outcomes in patients with Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic cell transplant or solid organ transplant who have failed rituximab or rituximab plus chemotherapy (ATA129-RS002); study protocol. amendment 2 [unveröffentlicht]. 18.11.2019.
15. **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(21):2489-2496.
16. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
17. **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(Suppl 1):2528-2528.
18. **Dierickx D, Habermann TM.** Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 2018;378(6):549-562.
19. **Dobrovina 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(11):2644-2656.
20. **European Medicines Agency (EMA).** Ebvallo (international non-proprietary name tabelecleucel) European public assessment report EMEA/H/C/004577 [online]. 13 October 2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. **European Medicines Agency (EMA).** Ebvallo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2023. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_de.pdf.
22. **Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al.** National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(12):945-956.
23. **Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV).** Virusinfektionen bei Organ- und allogene Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF Registernummer 093-000. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 06.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06-verlaengert.pdf.
24. **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(8):e356-e359.

25. **Luo XY, Mo XD, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Liu KY, 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(11):2649-2657.
26. **Pierre Fabre Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Tabelecleucel (Ebvallo), Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom (EBV+ PTLD); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 17.02.2023.
27. **Reiche W, Tauseef A, Sabri A, Mirza M, Cantu D, Silberstein P, et al.** Gastrointestinal manifestations, risk factors, and management in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: a systematic review. *World J Transplant* 2022;12(8):268-280.
28. **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(Suppl 1):1454-1454.
29. **Socié G, Pigneux A, Herbaux C, Chauvet P, Xu H, Thirumalai D, et al.** Clinical outcomes of EBV+ PTLD patients following HCT who fail rituximab: a retrospective chart review study from France (P441). *Bone Marrow Transplant* 2020;55(S1):515-516.

Anhang

Behandlungsalgorithmen der Studie ALLELE und EBV-CTL-201

Tabelle 28: Behandlungsalgorithmus der Studie ALLELE

| Studie ALLELE Ansprechen | Maßnahme | Anmerkung |
|--|--|--|
| Komplette Remission (CR) | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion ¹⁾ . | Bei 2 aufeinanderfolgenden CR hat die Patientin / der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet. |
| Partielle Remission (PR) | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion ¹⁾ . | Bei 3 aufeinanderfolgenden PR die Patientin / der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet. |
| Stabile Erkrankung (SD) | <u>Nach Zyklus 1:</u> Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion ¹⁾ im nächsten Zyklus. <u>Nach 2. Zyklus:</u> HLA-Restriktionswechsel im nächsten Zyklus. | Bei 2 aufeinanderfolgenden Beobachtungen einer SD mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion: Restriktionswechsel möglich. Maximal 2 verschiedene (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedene (HCT-Kohorte) HLA-Restriktionen. |
| Unbestimmtes Ansprechen (IR): Konsultation des Medical Monitors des Sponsors erforderlich | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion ¹⁾ . | Beurteilung als IR nur nach dem 1. Zyklus möglich, sofern keine Verschlechterung vorliegt, die radiologische Beurteilung jedoch eines der folgenden Kriterien erfüllt: <u>IR1:</u> Anstieg der Gesamttumorlast um eine Summe des Produkts der Durchmesser von $\geq 50\%$ in bis zu 6 messbaren Läsionen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn. oder <u>IR2:</u> Auftreten neuer Läsionen oder Wachstum einer oder mehrerer bestehender Läsionen $\geq 50\%$ zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung bei gleichzeitigem Fehlen einer Gesamtprogression (Anstieg $< 50\%$) der Gesamttumorlast, gemessen mittels Summe des Produkts der Durchmesser in bis zu 6 Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung. oder <u>IR3:</u> Anstieg der Aufnahme an ¹⁸ F-Desoxyglukose bei 1 oder mehreren Läsionen ohne zeitgleiche Zunahme der Größe oder Anzahl an Läsionen [15]. |
| Krankheitsprogression (PD) ²⁾ | Folgezyklen mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (Restriktionswechsel). | Führt der Restriktionswechsel zu PD, wird Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (2. Restriktionswechsel) verabreicht. Führt der Restriktionswechsel zu CR, PR oder SD, so wird mit den in dieser Tabelle definierten Folgezyklen fortgefahren. Maximal 2 verschiedene (SOT-Kohorte) oder 4 verschiedene (HCT-Kohorte) HLA-Restriktionen. |

¹⁾ Falls Tabelecleucel mit der gleichen HLA-Restriktion nicht verfügbar ist, kann Tabelecleucel mit einer anderen, aber geeigneten HLA-Restriktion eingesetzt werden.

²⁾ Während des 35-tägigen Zeitraums von Zyklus 1 (mindestens eine Woche nach der 3. Dosis) kann bei bestätigter Progression und nach Rücksprache mit dem Medical Monitor ein Restriktionswechsel (d. h. eine Behandlung mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion) vor Abschluss des Beobachtungszeitraums von Zyklus 1 begonnen werden.

Abkürzungen: HCT: Stammzelltransplantation; HLA: Humanes Leukozytenantigen; SOT: Solide Organtransplantation.

Tabelle 29: Behandlungsalgorithmus der Studie EBV-CTL-201

| Studie EBV-CTL-201 Ansprechen | Maßnahme | Anmerkung |
|--|--|---|
| Komplette Remission (CR) | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion. | Bei 2 aufeinanderfolgenden CR hat die Patientin / der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet. |
| Partielle Remission (PR) | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion. | Bei 3 aufeinanderfolgenden PR die Patientin / der Patient das maximale Ansprechen erreicht und wird anschließend nachbeobachtet. |
| Stabile Erkrankung (SD) | <u>Nach Zyklus 1:</u> Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion im nächsten Zyklus. <u>Nach 2. Zyklus:</u> HLA-Restriktionswechsel im nächsten Zyklus. | Bei 2 aufeinanderfolgenden Beobachtungen einer SD mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion: Restriktionswechsel möglich. Maximal 4 verschiedene HLA-Restriktionen pro Person. |
| Unbestimmtes Ansprechen (IR) ¹⁾ | Verabreichung eines weiteren Zyklus mit Tabelecleucel mit gleicher HLA-Restriktion. | Falls der Folgezyklus mit derselben HLA-Restriktion wieder zu einem IR führt, wird ein weiterer Zyklus mit demselben Produkt verabreicht. |
| Krankheitsprogression (PD) | Folgezyklen mit Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (Restriktionswechsel). | Führt der Restriktionswechsel zu PD, wird Tabelecleucel mit einer anderen HLA-Restriktion (2. Restriktionswechsel) verabreicht. Führt der Restriktionswechsel zu CR, PR oder SD, so wird mit den in dieser Tabelle definierten Folgezyklen fortgefahren. Maximal 4 verschiedene HLA-Restriktionen pro Person. |

¹⁾ Aktualisierung der Lugano-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens um die LYRIC-Modifikation im Rahmen eines Memos an die Studienzentren am 01.05.2018 nach dem letzten Protokollamendment.

Abkürzungen: HLA: Humanes Leukozytenantigen; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria.

Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt)

In Tabelle 30 und Tabelle 31 sind die Ergebnisse für das Gesamtansprechen in den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 dargestellt; zum einen bewertet durch eine zentrale Begutachtung (IORA) und zum anderen bewertet durch das lokale Prüfpersonal. Prinzipiell wird die Einschätzung durch das IORA präferiert. In der vorliegenden Konstellation wird zusätzlich die Bewertung durch das Prüfpersonal berücksichtigt, da diese maßgeblich für die Behandlungssteuerung im Rahmen des Behandlungsalgorithmus in den Studien war. Zudem wurde die Bewertung durch das IORA in der Studie CBL-201 erst post hoc nach Studienabschluss auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen durchgeführt. Es ist unklar, ob ausreichend Informationen in der klinischen Datenbank zu allen Untersuchungszeitpunkten vorlagen, um eine erneute Bewertung vornehmen zu können. Die Übereinstimmung der Bewertung des Gesamtansprechens zwischen Prüfpersonal und IORA liegt zwischen 54 % (HCT) und 100 % (EBV-CTL-201 SOT-R-Chemo).

Tabelle 30: Ergebnisse zum Gesamtansprechen in der Studie ALLELE zum Zeitpunkt der Interimsanalyse; FAS¹⁾ (Datenschnitt: 05.11.2021)

| Studie ALLELE Ergebnisse zum Gesamtansprechen | SOT-R-Chemo N = 16 | HCT N = 14 |
|--|-----------------------|--------------------|
| ORR bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) | | |
| <i>Bestes Ansprechen, n (%)</i> | | |
| Personen mit CR | 5 (31) | 6 (43) |
| Personen mit PR | 4 (25) | 1 (7) |
| Personen mit SD | 0 | 3 (21) |
| Personen mit PD | 4 (25) | 2 (14) |
| n. e. ²⁾ | 3 (19) | 2 (14) |
| ORR (CR oder PR), n (%) [95%-KI] ³⁾ | 9 (56) [30; 80] | 7 (50) [23; 77] |
| ORR bewertet durch das Prüfpersonal | | |
| <i>Bestes Ansprechen, n (%)</i> | | |
| Personen mit CR | 4 (25) | 6 (43) |
| Personen mit PR | 3 (19) | 1 (7) |
| Personen mit SD | 2 (13) | 2 (14) |
| Personen mit PD | 4 (25) | 4 (29) |
| n. e. ²⁾ | 3 (19) | 1 (7) |
| ORR (CR oder PR), n (%) [95%-KI] ³⁾ | 7 (44) [20; 70] | 7 (50) [23; 77] |

¹⁾ Umfasst alle eingeschlossenen Personen.

²⁾ Beinhaltet nicht evaluierbar, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.

³⁾ 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; IORA: Independent Oncologic Response Adjudication; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht evaluierbar; ORR: Gesamtansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielle Remission; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Stabile Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation.

Tabelle 31: Ergebnisse zum Gesamtansprechen in der Studie EBV-CTL-201; FAS¹⁾ (finaler Datenschnitt)

| Studie EBV-CTL-201 Ergebnisse zur zum Gesamtansprechen | SOT-R-Chemo N = 6 | HCT N = 14 |
|---|------------------------------|-----------------------|
| ORR bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) | | |
| <i>Bestes Ansprechen, n (%)</i> | | |
| Personen mit CR | 2 (33) | 1 (7) |
| Personen mit PR | 3 (50) | 6 (43) |
| Personen mit SD | 0 | 2 (14) |
| Personen mit PD | 1 (17) | 1 (7) |
| n. e. ²⁾ | 0 | 4 (29) |
| ORR (CR oder PR), n (%) [95%-KI] ³⁾ | 5 (83) [36; 100] | 7 (50) [23; 77] |
| ORR bewertet durch das Prüfpersonal | | |
| <i>Bestes Ansprechen, n (%)</i> | | |
| Personen mit CR | 3 (50) | 4 (29) |
| Personen mit PR | 2 (33) | 3 (21) |
| Personen mit SD | 0 | 2 (14) |
| Personen mit PD | 1 (17) | 4 (29) |
| n. e. | 0 | 1 (7) |
| ORR (CR oder PR), n (%) [95%-KI] ³⁾ | 5 (83) [36; 100] | 7 (50) [23; 77] |

¹⁾ Umfasst alle eingeschlossenen Personen (EBV⁺PTLD), die Tabelecleucel in einer repräsentativen Charge erhalten haben.

²⁾ Beinhaltet nicht evaluierbar, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.

³⁾ 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; EBV⁺: Epstein-Barr-Virus positiv; FAS: Full Analysis Set; HCT: Stammzelltransplantation; IORA: Independent Oncologic Response Adjudication; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht evaluierbar; ORR: Gesamtansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielle Remission; PTLT: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SD: Stabile Erkrankung; SOT: Solide Organtransplantation.