

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tabelecleucel

Dossierbewertung vom 15. Juli 2023

Datum des Amendments: 12. September 2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------|---|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund | 5 |
| 2 Liste der verwendeten Quellen | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| Referenzen | 8 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|---|
| Tabelle 1: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ALLELE und EBV-CTL-201..... | 6 |
| Tabelle 2: Korrigierte Ereignisraten für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ohne den PT „Krankheitsprogression“ | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EBV ⁺ | Epstein-Barr-Virus positiv |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HCT | Stammzelltransplantation |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| N | Anzahl |
| PT | Preferred Term |
| PTLD | Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SOT | Solide Organtransplantation |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 11. Juli 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie ALLELE sowie die Studie EBV-CTL-201 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Studie 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. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Studie EBV-CTL-201 berücksichtigt, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Expanded-Access-Studie zur Behandlung von Personen mit EBV-assoziiertes Virämie oder Malignomen, für die es keine anderen zugelassenen Therapieoptionen gibt.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. 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. Eine mündliche Anhörung fand am 28. August 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme von Tabelecleucel legte der pU neue Auswertungen der „Unerwünschten Ereignisse“ der Studien ALLELE und EBV-CTL-201 vor, in denen Ereignisse der Krankheitsprogression aus den Ergebnissen ausgeschlossen wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den „Unerwünschten Ereignissen“.

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tabelecleucel wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 07.08.2023 inklusive nachgereichter Daten [2,3]
- Nutzenbewertung zu Tabelecleucel [1]

3 Ergebnisse

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie ALLELE sollten Krankheitsprogressionsereignisse und damit assoziierte Komplikationen als unerwünschte Ereignisse (UE) klassifiziert werden. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von Krankheitsprogressionsereignissen als UE ebenfalls nicht ausgeschlossen. UE des Preferred Terms (PT) „Krankheitsprogression“ waren folglich in relevantem Umfang in den in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen zu den UE enthalten.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reicht der pU Auswertungen für die UE nach, in denen er UE des PT „Krankheitsprogression“ ausschließt. Der pU gibt an, dass die PT „Progression einer Neubildung“ und „Progression einer bösartigen Neubildung“ bei keiner Person aus den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 aufgetreten sind. Die Auswertungen werden als adäquat eingestuft und eine korrigierte Zusammenfassung der UE unter Ausschluss des PT „Krankheitsprogression“ in Tabelle 1 dargestellt. Zusätzlich sind in Tabelle 2 die korrigierten UE der Systemorganklasse (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ dargestellt, in denen UE des PT „Krankheitsprogression“ nicht mehr enthalten sind.

Bei den jeglichen UE und auf Ebene der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegenden UE ergeben sich im Vergleich zur Nutzenbewertung nur geringfügige Veränderungen. Hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigen sich in den aktualisierten Auswertungen vor allem in Studie ALLELE deutlich weniger Ereignisse. Auf Gesamtebene ereignete sich nur noch ein Therapieabbruch aufgrund eines UE; dieser trat in der HCT-Kohorte auf.

Tabelle 1: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ALLELE und EBV-CTL-201¹⁾

| Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i> | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt ²⁾ | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| | SOT-R-Chemo N = 16 <i>n (%)</i> | HCT N = 14 <i>n (%)</i> | SOT-R-Chemo N = 6 <i>n (%)</i> | HCT N = 14 <i>n (%)</i> | SOT R-Chemo N = 22 <i>n (%)</i> | HCT N = 28 <i>n (%)</i> |
| UE | 15 (94) | 14 (100) | 6 (100) | 14 (100) | 21 (95) | 28 (100) |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 10 (63) | 8 (57) | 5 (83) | 12 (86) | 15 (68) | 20 (71) |
| SUE | 8 (50) | 7 (50) | 5 (83) | 8 (57) | 13 (59) | 15 (54) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 0 | 1 (7) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) |

¹⁾ Auswertung ohne den PT „Krankheitsprogression“.

²⁾ Eigene Berechnung.

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

Tabelle 2: Korrigierte Ereignisraten für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ohne den PT „Krankheitsprogression“

| SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit Inzidenz \geq 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung Personen mit mind. einem ... | Studie ALLELE | | Studie EBV-CTL-201 | | Gesamt ²⁾ | |
|---|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | 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 | 7 (44) | 8 (57) | 4 (67) | 10 (71) | 11 (50) | 18 (64) |
| UE CTCAE-Grad \geq 3 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| SUE | 1 (6) | 1 (7) | 1 (17) | 2 (14) | 2 (9) | 3 (11) |

¹⁾ Eigene Berechnung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HCT: Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; PT: Preferred Term; R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie; SOC: Systemorganklasse; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Daneben reicht der pU weitere Auswertungen zu den UE ein und gibt an damit die Krankheitsprogression zu adressieren. Offensichtlich wurden dabei UE identifiziert, die innerhalb von 2 Wochen vor einer dokumentierten Krankheitsprogression bzw. Tod bis zum Tod oder 30 Tage nach letzter Dosis auftraten. Diese wurden anschließend von der Auswertung ausgeschlossen, falls sie wahrscheinlich mit der zugrundeliegenden Erkrankung im Zusammenhang stehen. Das Vorgehen kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht gänzlich nachvollzogen werden. Da die Beurteilung des Zusammenhangs offensichtlich einer subjektiven Beurteilung durch Studienpersonal unterliegt, wird diese Auswertung jedoch als nicht adäquat eingestuft und nicht berücksichtigt.

Abschließend bleibt unklar, ob allein mit dem PT „Krankheitsprogression“ alle UE berücksichtigt werden können, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Den weiteren, insbesondere häufig aufgetretenen UE konnten jedoch keine PT mit eindeutigem Bezug zur Grunderkrankung entnommen werden.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tabelecleucel [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6587/2023-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tabelecleucel_D-939.pdf.
2. **Pierre Fabre Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tabelecleucel [unveröffentlicht]. 07.08.2023.
3. **Pierre Fabre Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tabelecleucel; Nachreichung von unveröffentlichten Daten zusätzlicher Auswertungen zu den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 [unveröffentlicht]. 07.08.2023.