



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

7. August 2023

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

Tabelecleucel

veröffentlicht am 17. Juli 2023
Vorgangsnummer 2023-04-15-D-939
IQWiG Bericht Nr. 1597

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tabelecleucel (Ebvallo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Therapieansprechen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die rezidierte oder refraktäre Epstein-Barr-Virus (EBV)-positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD). Tabelecleucel ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 2 Jahren, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	kein Vorschlag	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Symptomatik, der Vortherapie(n), des Allgemeinzustands, von Komorbiditäten und des Patientenwunsches.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 (ALLELE), eine einarmige Phase-III-Studie mit insgesamt 43 eingeschlossenen Pat.
- Tabelecleucel führte zu einer Ansprechraten von 51,2%. Die Ansprechraten zwischen Pat. nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) und Transplantation solider Organe waren nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei etwa 50%. Die Überlebensrate wurde vor allem durch das Erreichen einer Remission beeinflusst.
- Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten bei 53,5% der Pat. in ALLELE auf. Auf häufigsten war eine Fieberreaktionen. Die Nebenwirkungen sind durch symptomatische Maßnahmen gut beherrschbar.
- Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er begrenzt die Auswertung auf Pat., bei denen eine vorherige Chemotherapie durchgeführt wurde oder bei denen die Nicht-Eignung für eine Chemotherapie in den Studienunterlagen dokumentiert ist.
- Tabelecleucel wird als Monotherapie gegeben.

Tabelecleucel ist die erste, für Pat. mit PTLD zugelassene Therapie. Es führt bei Pat. mit gutem Ansprechen zu stabilen Langzeitüberlebensraten. Die Therapie wird in der Regel ambulant durchgeführt.

2. Einleitung

Die PTLD sind ein Spektrum lymphoproliferativer Erkrankungen, die unter immunsuppressiver Therapie nach Organ- oder HSZT-Transplantation auftreten. Sie unterscheiden sich von den Non-Hodgkin-Lymphomen der Immungesunden durch ihre erhöhte relative Inzidenz, häufige extranodale Manifestationen, die Assoziation mit EBV in etwa 50 % der Fälle, ihre histomorphologische und molekulare Heterogenität, die

erhöhte Infektanfälligkeit der Pat. aufgrund der häufig langjährigen Immunsuppression und die erhöhte Mortalität [1].

3. Stand des Wissens

Zur Therapie der PTLD liegen keine prospektiv randomisierten Studiendaten vor. Einzig in der Subgruppe der CD20-positiven systemischen PTLD der Erwachsenen sowie der Kinder nach solider Organtransplantation sind prospektive, einarmige Phase-II-Studien durchgeführt worden. Zu allen anderen seltenen Subentitäten und im Rezidiv sowie bei therapierefraktären PTLD beschränkt sich die Evidenz auf Fallserien.

Grundprinzip der Therapie der PTLD ist ein schrittweises, aber konsequentes Vorgehen mit einer Eskalation der Effektivität, aber auch der Toxizität der Therapie, abhängig vom Ansprechen auf die initialen Therapieschritte. Dies ist die Konsequenz aus der Inhomogenität der Erkrankung und der hohen Anfälligkeit der Pat. für Therapiekomplicationen. Aus der Histologie (nicht-destruktive vs. polymorphe vs. monomorphe PTLD) kann nicht auf den klinischen Verlauf oder das Therapieansprechen geschlossen werden. Unter den aktuell verfügbaren Therapien bestehen insbesondere keine Unterschiede im Gesamtansprechen, der Zeit bis zur Progression oder im Gesamtüberleben zwischen Pat. mit EBV-assoziiertes und nicht-EBV-assoziiertes PTLD [2, 3].

Erste Maßnahme ist die initiale Reduktion der Immunsuppression, die aber insbesondere nach Organtransplantation oft nur eingeschränkt möglich ist. Mit wenigen Ausnahmen sind weitere therapeutische Maßnahmen unverzichtbar.

Erste Maßnahme ist die initiale Reduktion der Immunsuppression. Mit wenigen Ausnahmen sind weitere therapeutische Maßnahmen unverzichtbar.

Der evidenzbasierte Erstlinientherapiestandard der systemischen EBV+ und EBV- CD20-positiven PTLD nach Transplantation solider Organe (SOT) ist die Risiko-stratifizierte, sequenzielle Therapie mit 4 wöchentlichen Gaben einer Rituximab-Monotherapie, gefolgt von Rituximab-Monotherapie (4 Gaben im Abstand von 3 Wochen) bei komplettem Ansprechen im Interimstaging bzw. vier Zyklen einer Immunchemotherapie nach dem Schema R-CHOP-21 + G-CSF für alle anderen Pat. Im Rezidiv gibt es keine evidenzbasierte Standardtherapie. Im Fall früher Rezidive kann bei PTLD nach SOT eine Immunchemotherapie mit Rituximab, Carboplatin und Etoposid eingesetzt werden. Die Toxizität dieser Therapie ist außerordentlich hoch (ca. 30% therapieassoziiertes Mortalität). Späte Rezidive (>1 Jahr nach Erstlinientherapie) können analog zur Erstlinie behandelt werden.

Die Evidenzlage für die deutlich selteneren EBV+ und EBV- CD20-positiven PTLD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) ist sehr begrenzt. Erstlinientherapie-Standard ist die Rituximab Monotherapie. Bei Versagen der Rituximab-Monotherapie hat eine Chemotherapie aufgrund von Ineffektivität und hoher Toxizität praktisch keinen Stellenwert. Anders als bei PTLD nach SOT können bei PTLD nach HSCT Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) therapeutisch eingesetzt werden. Diese Therapie ist effektiv, aber häufig mit der Induktion einer Graft-versus-Host-Reaktion assoziiert. Für CD20-negative B-Zell-PTLD, Hodgkin-PTLD und T-Zell-PTLD besteht die verfügbare Evidenz für die Erstlinientherapie in Fallberichten oder kleinen retrospektiven Serien. In der Regel kommt Chemotherapie zum Einsatz (CHOP, ABVD). Auch im Rezidiv CD20-negativer B-Zell-PTLD, von Hodgkin-PTLD-Rezidiven und T-Zell-PTLD-Rezidiven gibt es keine evidenzbasierte Standardtherapie.

Pädiatrische PTLD werden nach ähnlichen Therapiegrundsätzen behandelt. Allerdings wird in der Regel auf den Einsatz von Anthrazyklinen verzichtet. Die Chemotherapie besteht in der Regel aus niedrig dosiertem Cyclophosphamid und Prednisolon.

Für die nach Erstlinientherapie therapierefraktäre oder rezidierte PTLD liegen prospektiven Studiendaten nicht und retrospektive Daten nur sehr eingeschränkt vor. Es gibt keine Standardtherapie. Optionen sind der Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern, Zytostatika und Immunchemotherapie [4, 5]. Die Hochdosische-

motherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation kann bei Pat. in sehr gutem Allgemeinzustand eingesetzt werden [6]. Weltweit sind bislang aufgrund der exzessiven Toxizität dieser Therapie bei organtransplantierten Patienten nur sehr wenige Patienten mit Hochdosistherapie behandelt worden.

Aktuell gibt es in Deutschland keine, für die PTLD zugelassenen Arzneimittel.

Tabelecleucel besteht aus allogenen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL). Diese erkennen Antigene, die von Epstein-Barr-Virus (EBV)-infizierten Zellen exprimiert werden. Tabelecleucel-Zellen binden mit dem T-Lymphozyten-Rezeptor (TLR) an das HLA-Klasse-I-Molekül (Humanes Leukozytenantigen) auf der Oberfläche von EBV-Antigen-präsentierenden B-Lymphozyten. Nach Bindung anderer Ko-Rezeptoren wird ein Prozess der Apoptose induziert.

Tabelecleucel wird intravenös injiziert. Ein Therapiezyklus besteht aus 3 Infusionen an den Tagen 1, 8 und 15. Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ansprechen.

Daten zur Wirksamkeit von Tabelecleucel bei der PTLD sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tabelecleucel bei der PTLD

Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Therapieansprechen ²	ÜL ³
ALLELE (ATA129- EBV-302), Dossier [7]	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; nach Versagen von Vortherapie	-	Tabelecleucel	43	51,2 ⁴	49,5
EBV-CTL-201, Dossier	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; Expanded Access Programm	-	Tabelecleucel	25	48,0	69,0

¹ N - Anzahl Pat.; ² partielle oder komplette Remission; ³ ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten, in %; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁵ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁶ n.e. nicht erreicht;

Tabelecleucel wurde von der EMA im Dezember 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Tabelecleucel

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Entsprechend dem Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Symptomatik, der Vortherapie(n), des Allgemeinzustands, von Komorbiditäten und des Patientenwunsches.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 (ALLELE). Dazu präsentiert der pU im Dossier Daten aus unterschiedlichen Programmen:

- ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie; einarmig)
- EBV-CTL-201 (Phase-II-Studie, Expanded Access Programm)
- 11-130 (Phase-II-Studie; supportiv)
- 95-024 (Phase-I/II-Studie; supportiv)

- ATA129-EAP-901 (Expanded Access Programm)
- ATA129-SPU (Single Patient Use; Härtefallprogramm).

ATA129-EBV-302 (ALLELE) entspricht den Zulassungsbedingungen, insbesondere auch in Bezug auf die Vortherapie der PTLD.

Deutsche Zentren waren nicht an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse wurden auf internationalen Kongress vorgestellt und als Abstract publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Nach 2 Jahren lebte etwa die Hälfte der Pat. Die Ergebnisse sind im indirekten Vergleich besser als unter Immuntherapie, Immunchemotherapie oder Chemotherapie.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Therapieansprechen

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Therapieansprechen. Die Ansprechrate lag bei 51,2%. Hier erreichten 27,9% eine komplette und 23,3% eine partielle Remission.

In den Subgruppen betrug die Ansprechrate 50,0% bei Pat. nach HSZT und 51,7% nach Transplantation solider Organe.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden nicht erhoben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten bei 53,5% der Pat. in ALLELE auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Fieber, Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit, Anämie und Appetitlosigkeit. Bei 32,6% der Pat. wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Eine GvHD trat bei 3% der Pat. auf.

Relevant ist das Auftreten eines „Tumor Flare“-Phänomens. Darunter zeigen sich Symptome einer Progression der PTLD, verursacht durch lokale und allgemeine Immunreaktion.

Die Nebenwirkungen sind durch symptomatische Maßnahmen gut beherrschbar. Irreversible Langzeit-Nebenwirkungen sind bisher nicht beobachtet worden.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er begrenzt die Auswertung auf Pat., bei denen eine vorherige Chemotherapie durchgeführt wurde oder bei denen die Nicht-Eignung für eine Chemotherapie in den Studienunterlagen dokumentiert ist.

Die Ergebnisse zum Ansprechen werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird daher lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.

5. Kombinationstherapie

Tabelecleucel wird als Monotherapie gegeben. Regelungen zur Berücksichtigung von Kombinationstherapien sind hier nicht zutreffend.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

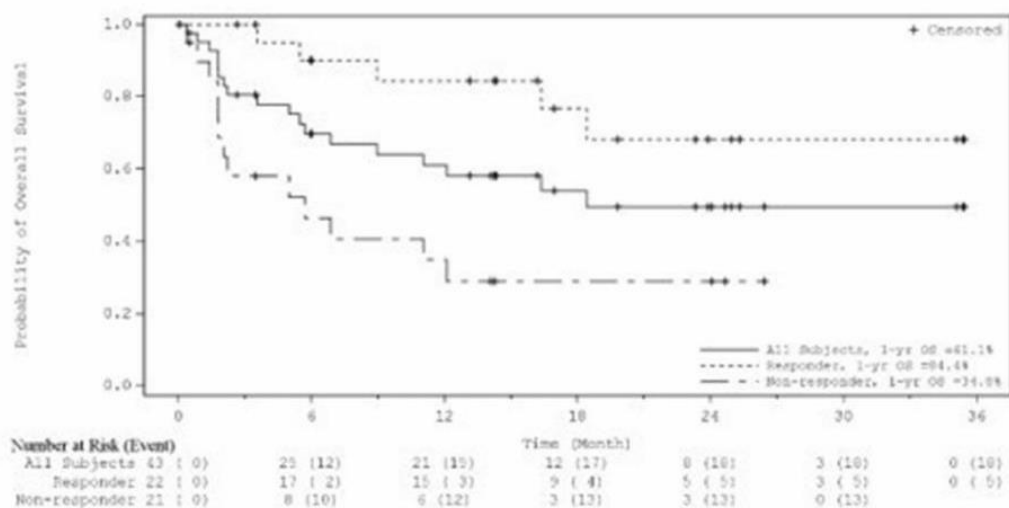
Die PTLD ist eine sehr seltene, hämatonkologische Erkrankung mit großem, ungedecktem, medizinischem Bedarf speziell für Pat. bei denen eine Standardbehandlung (Reduktion der Immunsuppression, CD20-Antikörper, Chemotherapie, Donor-Lymphozyten-Infusion) nicht wirksam ist. Die derzeitige Behandlung ist komplex aufgrund der jeweiligen Vorerkrankungen der Betroffenen, die bereits eine Organ- oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich gemacht hat. Insbesondere der Einsatz von Chemotherapie und Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) ist mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden.

Endpunkte

Entscheidender Endpunkt in diesen Erkrankungssituationen ist die Mortalität. Sie kann als mittlere Überlebenszeit ausgewertet werden. Noch relevanter für die Betroffenen ist die Überlebensrate. Hier deutet sich nach 3 Jahren ein Plateau für Pat. mit Ansprechen auf Tabelecleucel an, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Tabelecleucel, Responder vs Non-Responder [7]

Figure: Kaplan–Meier plot of survival in pts with EBV+ PTLD following HCT or SOT receiving tabelecleucel (all pts and responders vs non-responders per IORA)



Diese Auswertung betont die Relevanz des Erreichens einer Remission. Voraussetzung für ein kuratives Konzept ist das Erreichen einer kompletten Remission.

Nebenwirkungen

Die große Mehrzahl der von den Pat. berichteten Nebenwirkungen waren durch die unmittelbare Immunreaktion zurückzuführen und mit symptomatischen Maßnahmen gut beherrschbar. Eine tödliche Nebenwirkung wurde nicht dokumentiert. Die Inzidenz von GvHD wird aktuell mit 3% angegeben.

Nebenwirkungen zellulärer Immuntherapien wie Zytokinfreisetzungssyndrom oder Neurotoxizität traten nicht auf.

Vergleich mit anderen Therapieformen

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse indirekter Vergleiche von Tabelecleucel gegenüber anderen Therapieformen wie Anti-CD20-Antikörper, Chemotherapie oder Immunchemotherapie vor. Darin zeigt sich eine Überlegenheit von Tabelecleucel. Angesichts der großen Heterogenität der jeweiligen Patientenkollektive sind diese Vergleiche zurückhalten zu bewerten.

Relevant ist der Vergleich mit dem adoptiven Transfer personalisierter, EBV-spezifischer T-Zellen. Aktuelle Ergebnisse aus Deutschland bei 34 behandelten Pat. zeigen eine hohe Rate kompletter Remissionen [8].

7. Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL D-1 trial. *Lancet Oncol* 13:196–206, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70300-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70300-X)
3. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35: 536–543, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.69.3564](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3564)
4. Trappe RU, Choquet S, Reinke P, et al. Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTL D after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 84: 1708–1712, 2007. DOI: [10.1097/01.tp.0000295987.12996.19](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000295987.12996.19)
5. Oertel SH, Papp-Vary M, Anagnostopoulos I et al.: Salvage chemotherapy for refractory or relapsed post-transplant lymphoproliferative disorder in patients after solid organ transplantation with a combination of carboplatin and etoposide. *Br J Haematol* 123: 830–835, 2003. DOI: [10.1046/j.1365-2141.2003.04705.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04705.x)
6. Eyre TA, Caillard S, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: a retrospective analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 56: 2118–2124, 2021. DOI: [10.1038/s41409-021-01270-5](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01270-5)
7. Mahadeo KM, Baiocchi RA, Beitinjaneh A et al.: New and Updated Results from a Multicenter, Open-Label, Global Phase 3 Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Epstein-Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTL D) Following Allogeneic Hematopoietic Cell (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT) after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE) ASH Congress, Abstract, 2022. *Blood* 140 (Suppl 1):10374-10376, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157766>
8. Bonifacius A, Lamottke B, Tischer-Zimmermann S et al.: Patient-tailored adoptive immunotherapy with EBV-specific T cells from related and unrelated donors. *J Clin Invest* 133:4163548, 2023. DOI: [10.1172/JCI163548](https://doi.org/10.1172/JCI163548)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg) und Prof. Dr. Uwe Platzbecker (Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Leipzig) erarbeitet.