



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Tabelecleucel

Vom 5. Oktober 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf .....	18
5.	Beschluss.....	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	33
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>34</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung.....	34
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	44
5.1	Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH .....	44
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	72
5.3	Stellungnahme der DGHO und DAG-HSZT .....	76
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>97</b>

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... 97**

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tabelecleucel am 15. April 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. April 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tabelecleucel zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Tabelecleucel handelt es sich um eine somatische Zelltherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G28-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tabelecleucel nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tabelecleucel (Ebvallo) gemäß Fachinformation**

Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

#### **2.1.1 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tabelecleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tabelecleucel im Anwendungsgebiet rezidivierende refraktäre oder Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD) nach mindestens einer Vorbehandlung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere Daten der einarmigen, offenen pivotalen Phase III Studie ALLELE sowie der offenen, einarmigen Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator vorgelegt, welchem Daten des Chart-Reviews ATA129-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE zugrunde liegen.

#### *Studie ALLELE*

Bei der Studie ALLELE handelt es sich um eine seit Dezember 2017 laufende multizentrische, offene, einarmige Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen mit EBV+ PTLD nach mindestens einer vorherigen Behandlung. Die Studie wird in 24 Studienzentren in Australien, Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführt.

Es wurden bisher 43 Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD eingeschlossen. Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 16 Jahren wiesen einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- Performance Status  $\leq 3$  auf, Kinder unter 16 Jahren einen Lansky-Score  $\geq 20$ . Von diesen insgesamt 43 Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit 29 eine solide Organtransplantation (SOT) erhalten, wovon 13 mit Rituximab und 16 mit Rituximab plus Chemotherapie vorbehandelt sind, und 14 eine Stammzelltransplantation (HCT).

Basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger wurden die Tabelecleucel-Zellprodukte für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen ausgewählt und in einer Dosierung von  $2 \times 10^6$  Zellen/kg pro Applikation in mehreren 35-Tage-

Zyklen an den Tagen 1, 8 und 15 in bis zu 2 (SOT-Kohorte) oder 4 (HCT-Kohorte) verschiedenen HLA-Restriktionen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ALLELE war die Gesamtansprechrates (ORR) in der SOT- oder HCT-Kohorte. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (PFS), Raten an Transplantatverlust/Abstoßungsepisoden sowie die Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zum besten Ansprechen.

Eine Beobachtung auf das Ansprechen nach Behandlungsende oder -abbruch erfolgt alle 3 Monate in den ersten 24 Monaten nach Tag 1 des 1. Zyklus und anschließend alle 6 Monate für 5 Jahre nach Tag 1 des 1. Zyklus zur Bestimmung des Überlebensstatus.

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt zwei präspezifizierte Interimsanalysen, der Datenschnitt für die Einreichung des Zulassungsantrags und ein von der Zulassungsbehörde EMA geforderter Datenschnitt vor. Für die Nutzenbewertung wurde der aktuellste, von der EMA geforderte, Datenschnitt vom 05.11.2021 berücksichtigt.

### *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-assoziiierter Virämie oder Malignomen. Neben weiteren EBV-assoziierten Erkrankungen umfasst diese Studie auch 26 Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD, wovon 12 eine SOT (davon 5 mit Rituximab und 7 mit Rituximab plus Chemotherapie vorbehandelt) und 14 eine HCT erhalten haben. Diese Studie wurde an 15 Studienzentren in den USA im Zeitraum zwischen Juli 2016 und September 2020 durchgeführt.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 17 Jahren wiesen einen ECOG-Status  $\leq 4$  auf, Kinder und Jugendliche im Alter bis maximal 16 Jahren einen Lansky Score  $\geq 20$ .

Basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger wurden Tabelecleucel-Zellprodukte für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen ausgewählt und in einer Dosierung von  $2 \times 10^6$  Zellen/kg pro Applikation (+ 0%/- 20% Variabilität, je nach Zellverfügbarkeit) in mehreren 35-Tage-Zyklen an den Tagen 1, 8 und 15 bis zum Eintreten eines maximalen Ansprechens, einer inakzeptablen Toxizität oder eines Versagens von Tabelecleucel bei bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie EBV-CTL-201 war die Gesamtansprechrates (ORR), weitere Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS). Eine Follow-up Untersuchung erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosis. Zudem erfolgten nach der letzten Dosis vierteljährlich weitere Nachbeobachtungen bis 24 Monate nach Beginn des 1. Behandlungszyklus.

Die Ergebnisse einer post-hoc Auswertung von 05.11.2021 liegen vor und werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Zur Auswertungspopulation

In den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 wurden Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation (SOT) und Stammzelltransplantation (HCT) eingeschlossen. Die SOT-Kohorte teilt sich in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie weiter in Patientinnen und Patienten nach Rituximab und Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) und in Patientinnen und Patienten nach Rituximab-Monotherapie (SOT-R-Kohorte) auf. Die vorangegangene Therapie mit Rituximab und Chemotherapie erfolgte gleichzeitig oder sequentiell.

Von dem gemäß Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiet sind nur Patientinnen und Patienten umfasst, welche eine Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten haben, es sei denn, sie sind nicht für eine Chemotherapie geeignet. Gemäß Aussagen der klinischen Experten und Expertinnen in der mündlichen Anhörung können aufgrund des heterogenen und vulnerablen Patientenkollektivs zahlreiche Gründe gegen eine Chemotherapie-Behandlung vorliegen.

Die fehlende Eignung für die Chemotherapie-Behandlung in der SOT-R-Kohorte wurde jedoch weder in der Studie ALLELE noch in der Studie EBV-CTL-201 dokumentiert. Es kann daher retrospektiv nicht beurteilt werden, ob für die Patienten eine Chemotherapie medizinisch angezeigt war. Aus diesem Grund wird in der Nutzenbewertung die SOT-R-Kohorte in diesen beiden Studien nicht berücksichtigt.

#### *Indirekter Vergleich zwischen ATA129-RS002 und ALLELE*

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen Daten des Chart-Reviews ATA-120-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE vor.

Bei ATA129-RS002 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Bestimmung des Gesamtansprechens und des Gesamtüberlebens einer Standard-Folgetherapie nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung infolge einer Behandlung mit Rituximab-Monotherapie oder Rituximab und Chemotherapie (zeitgleich oder sequentiell) bei Personen mit EBV+ PTLD nach allogener HCT oder SOT. Die Datenerhebung erfolgte an 29 Behandlungszentren in Europa und Nordamerika im Zeitraum zwischen Oktober 2018 und Januar 2021.

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 (N = 48) und bei HCT auf Rituximab-Monotherapie (N = 36) versagt hatten und die nach Versagen eine weitere systemische Therapie erhalten hatten. Diese insgesamt 84 Patientinnen und Patienten im externen Kontrollarm wurden mit 30 Patientinnen und Patienten (HCT nach Rituximab-Monotherapie N = 14; SOT nach Rituximab und Chemotherapie N = 16) aus der Studie ALLELE (Datenschnitt: 05.11.2021) in einer gepoolten Analyse der HCT- und SOT-Kohorten verglichen.

Aufgrund fehlender Angaben hinsichtlich der Auswahl der Zentren der Studie ATA129-RS002 liegen weder eine Rationale für diese Auswahl noch für die Identifikation der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe vor. Ein Selektionsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es verbleibt zudem unklar, aus welchem Grund nicht auch Patientinnen und Patienten aus anderen Studien, wie beispielsweise der Studie EBV-CTL-201, hätten einbezogen werden können.

Neben dem primär geplanten naiven Vergleich wurden zusätzlich zwei verschiedene Propensity-Score (PS)-basierte Gewichtungstrategien (IPTW und SMWR) angewendet, um die Balance potentieller Confounder zwischen den Behandlungsarmen zu verbessern.

Um eine notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen, ist, insbesondere vor dem Hintergrund der sehr heterogenen Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator.

Nach Angabe im Studienbericht wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation prognostischer Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Weitere Details werden nicht berichtet. Es bleibt unklar, ob die Literaturrecherche einem systematischen und für diesen Zweck methodisch adäquaten Ansatz unterliegt. Zusätzlich ist anzumerken, dass die identifizierten Confounder von den tatsächlich berücksichtigten Confoundern abweichen.

Weiterhin fehlen bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie ATA129-RS002 Werte bei einigen Confoundern oder es liegen keine Daten zu Baseline vor.

#### Bewertung:

Insgesamt bestehen aufgrund des nicht ausreichend beschriebenen Vorgehens bei der Confounder-Identifikation und -Selektion sowie fehlender Werte erhebliche Unsicherheiten. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann somit nicht von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden.

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, bestehen weitere Unsicherheiten.

In Anbetracht der Limitationen weisen die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs weder bei der naiven noch bei den PS-basierten Analysen auf Effekte in einer Größenordnung hin, in der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Effekte nicht ausschließlich aus systematischer Verzerrung resultieren.

Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ALLELE und ATA129-RS002 insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### Zu den Ergebnissen der Studie ALLELE:

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der Studie ALLELE sind in der SOT-R-Kohorte 7 (44%) und in der HCT-Kohorte 4 (29%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde ein relevanter Anteil der Population bereits vor Monat 6 zensiert. In der HCT-Kohorte ereignete sich gut die Hälfte der Zensierungen bereits zwischen Monat 12 und Monat 18. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 betrug 64,3% in der SOT-R-Chemo-Kohorte und 70,1% in der HCT-Kohorte.

In der Studie EBV-CTL-201 sind in der SOT-R-Kohorte 1 (17%) und in der HCT-Kohorte 5 (36%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde von den 6 Personen 1 Person vorzeitig aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung zensiert. Basierend auf den Kaplan-Meier-Kurven erfolgte ein relevanter Teil der Zensierungen in der HCT-Kohorte vorzeitig, vor Erreichen des Monats 24, und teilweise vor Monat 6. Mangels Zensierungsgründen ist unklar, weshalb diese Personen vorzeitig zensiert wurden. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer in der HCT-Kohorte zu Monat 12 betrug 61,5% und in der SOT-R-Chemo-Kohorte zu Monat 12 und Monat 24 jeweils 83,3%. Aufgrund der zum Teil kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer und fehlender Angaben zu Zensierungsgründen sind die Daten zum Gesamtüberleben mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Das mediane Überleben wurde in beiden Studien nicht erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

##### Morbidität

##### *Gesamtansprechen*



In der Studie ALLELE wird das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation mit LYRIC-Erweiterung (*Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria*) beurteilt. Dabei werden die lokal durchgeführten bildgebenden Untersuchungen (PET-/CT und MRI) an den zentralen „radiology vendor“ geschickt und verblindet hinsichtlich des Ansprechens bewertet, während die Bewertungen des Prüfarztes als Grundlage für klinische Entscheidungen herangezogen werden. Eine zusätzliche unabhängige radiologische Bewertung sowie eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA) war a priori vorgesehen.

In der Studie EBV-CTL-201 wurde das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für EBV-assoziierte Lymphome bewertet und basierte auf der Einstufung durch das Prüfpersonal. Nach Protokollamendment im Mai 2018 erfolgte eine Aktualisierung der Lugano-Kriterien um die LYRIC-Modifikation. In dieser Studie erfolgte post-hoc eine zusätzliche Bewertung durch ein IORA auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.

In beiden Studien wurde das Gesamtansprechen wie folgt operationalisiert:

- „Gesamtansprechen“ ist definiert als der Anteil der Testpersonen mit kompletter Remission (CR) oder partieller Remission (PR) nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 2 (Studie ALLELE) bzw. 4 (Studie CTL-201) verschiedenen HLA Restriktionen. Personen ohne Response oder valide Krankheitsbewertung werden in Studie EBV-CTL-201 als non-Responder gewertet.

In der Studie ALLELE erreichten in der SOT-Kohorte 9 (56%; zentrale Bewertung) bzw. 7 (44%; Bewertung durch das Prüfpersonal) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR. In der HCT-Kohorte erreichten 7 (50%) Patientinnen und Patienten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal eine CR oder PR.

In der Studie EBV-CTL-201 erreichten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal 5 (83%; SOT-R-Kohorte) bzw. 7 (50%; HCT-Kohorte) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR.

Die Erhebung des Gesamtansprechens erfolgt in beiden Studien jedoch 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 wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.

Die Gesamtansprechrates werden als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

#### *Transplantatverlust/Abstoßungsreaktion*

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

In der Studie EBV-CTL-201 ist die Rate des Transplantatverlusts definiert als der Anteil der Personen der SOT-Kohorte für die während der Studie im eCRF für den Organ-Allotransplantatstatus ein Transplantatverlust angegeben ist. Die Häufigkeit und der Anteil der

Patientinnen und Patienten mit Organabstoßung (vorhandene Abstoßung oder Organverlust) werden nach Organ und schlimmstem Grad für jedes Organ angegeben.

In der vorliegenden Operationalisierung wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

Für die Studie ALLELE liegen für 11 (69 %) Patientinnen und Patienten Angaben zum Status des Organtransplantats nach Baseline vor. Es ereignete sich eine Abstoßungsreaktion vom Grad 3 bei einem Patienten mit einem Nierentransplantat, die bereits zum Zeitpunkt des Screenings bestand. Zudem ist eine Abstoßungsreaktion vom Grad 1 bei einem Patienten mit einem Herztransplantat beschrieben. Nach Behandlungsbeginn traten keine Transplantatverluste auf.

In der Studie EBV-CTL-201 sind weder Abstoßungsreaktionen noch Transplantatverluste aufgetreten.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.

Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70%. Die Daten zum EQ-5D-VAS werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 mit dem Lymphom-spezifischen Fragebogen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* (FACT-Lym) an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.

Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70 %. Die Daten zum FACT-Lym werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

#### Nebenwirkungen

In beiden Studien wurden die UE vollumfänglich bis 30 Tage nach der letzten Tabelecleucel-Dosis oder bis zur Aufnahme einer nicht im Protokoll vorgesehenen, gegen die EBV+PTLD gerichteten, Folgetherapie erhoben. Anschließend wurden UE erfasst, die vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Im Dossier für die Nutzenbewertung präsentiert der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie ALLELE wurden die Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen, wie z. B. „Pneumonie“, ebenfalls als UE klassifiziert. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. 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.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Sicherheitsanalysen unter Ausschluss des *Preferred Term* „Krankheitsprogression“ vorgelegt. Im Vergleich zur Nutzenbewertung ergeben sich dadurch nur geringfügige Veränderungen bei jeglichen UE, den schweren und schwerwiegenden UE.

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat mindestens ein UE im Verlauf der jeweiligen Studie auf.

Schwere UE traten bei 63% bis 86% und schwerwiegende UE bei 50% bis 83% der Patientinnen und Patienten, abhängig von Studie und Kohorte, auf. Am häufigsten wurden mit jeweils bis zu 50% „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet.

Es zeigten sich dahingehend keine relevanten Unterschiede zwischen der SOT-R-Chemo und HCT-Kohorte.

Nur in der Studie ALLELE trat 1 (7%) Abbruch aufgrund von UE auf.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, Studie ALLELE sowie Daten aus der Expanded-Access Studie EBV-CTL-201 zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ALLELE und der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ATA129-RS002 dar.

Insbesondere aufgrund von erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern sowie fehlender Werte bei einigen Confoundern kann nicht von einer Strukturgleichheit der Studienpopulationen ausgegangen werden.

Weder der Effektschätzer des naiven noch die der PS-gewichteten indirekten Vergleiche weisen zudem auf Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass der beobachtete Unterschied nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase III Studie ALLELE sowie der einarmige Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 zugrunde, die keine vergleichende Bewertung ermöglichen. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Somit ist insgesamt eine vergleichende Bewertung nicht möglich, weshalb die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet wird.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.2 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ebvallo mit dem Wirkstoff Tabelecleucel.

Tabelecleucel wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren und Erwachsenen mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben, zugelassen. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen Phase III Studie ALLELE, der einarmigen Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 sowie ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie ALLELE und der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ATA129-RS002 vor.

Zu den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar. Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator bestehen erhebliche Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und somit auch in Bezug auf die Strukturgleichheit der Studienpopulationen. Zudem liegen die Effektschätzer des indirekten Vergleichs nicht in einer Größenordnung, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass der vorgelegte indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist methodisch weitgehend, rechnerisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar.

Vor dem Hintergrund, dass die Anteilswerte teilweise auf Schätzungen basieren, sich die Inzidenzangaben des Posttransplantationslymphoms nach SOT nur auf bestimmte Organe beziehen und Unklarheiten darüber bestehen, aus welchem Grund der pharmazeutische Unternehmer die Anteilswerte der Erwachsenen auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen überträgt, sind die ermittelten Patientenzahlen in der Gesamtbetrachtung mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ebvallo (Wirkstoff: Tabelecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_de.pdf)

Für die Anwendung des ATMP Tabelecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden mit Beschluss vom 17. August 2023 „Erstfassung der Anlage III – Tabelecleucel bei EBV-positiven Posttransplantationslymphomen“ Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung festgelegt. Sobald diese entsprechenden Regelungen gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tabelecleucel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EBV-positivem Posttransplantationslymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Die Fachinformation gibt keine maximale Anzahl an Zyklen vor. Gemäß dem Behandlungsalgorithmus kann jedoch eine Behandlung mit Tabelecleucel in Abhängigkeit vom Ansprechen über 2-8 Zyklen erfolgen. Die Jahrestherapiekosten werden demnach als Spanne dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tabelecleucel	35-Tage-Zyklus 1x an Tag 1, 8, 15	2-8 Zyklen	3	6-24

#### Verbrauch:

Gemäß Fachinformation entspricht die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung (zwischen 1 und 6 Durchstechflaschen) dem Dosierungsbedarf für jede/n einzelne/n Patientin bzw. Patienten, abhängig vom Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tabelecleucel	2 × 10 <sup>6</sup> /kg	2 × 10 <sup>6</sup> /kg	1 Packung	6-24	6-24 Packungen

#### Kosten:

##### **Kosten des Arzneimittels:**

Der Wirkstoff Tabelecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Gemäß Lauer-Taxe unterliegt Tabelecleucel dem vollen Mehrwertsteuersatz von 19%. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt. Bei Tabelecleucel handelt es sich um ein somatisches Zellprodukt, welches aus allogenen T-Zellen hergestellt wird.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)	Mehrwertsteuer	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tabelecleucel	1-6 Durchstechflaschen	75 000,00 €	14 250,00 €	89 250,00 €

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet



zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTL), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tabelecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Juli 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 12. September 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	23. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer  
gemäß  
Der Vorsitzende

§ 91

SGB

Bundesausschuss  
V

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tabelecleucel wie folgt ergänzt:**

## **Tabelecleucel**

Beschluss vom: 5. Oktober 2023  
In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023  
BANz AT 28.11.2023 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2022):**

Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Tabelecleucel 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tabelecleucel:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

## Studie ALLELE

- Einarmige Phase III-Studie
- Ergebnisse des Datenschnitts vom 05.11.2021
- Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD bei solider Organtransplantation (SOT) nach Rituximab plus Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) oder bei Stammzelltransplantation (HCT) nach Rituximab (HCT-Kohorte)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Juli 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 12. September 2023 sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	16	16,4 [3,5; n.e.] 7 (44)	14	n.e. [5,7; n.e.] 4 (29)
<i>Rate Gesamtüberleben</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>
zu Monat 12		64,3 [33,8; 83,5]		70,1 [38,5; 87,6]

## Morbidität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] <sup>b</sup>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] <sup>b</sup>
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>				
Bestes Ansprechen	16		14	
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)
nicht evaluierbar <sup>d</sup>		3 (19)		2 (14)
ORR (CR oder PR)	16	9 (56) [30; 80]	14	7 (50) [23; 77]
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch das Prüfpersonal (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>				
Bestes Ansprechen	16		14	
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)
nicht evaluierbar <sup>d</sup>		3 (19)		1 (7)
ORR (CR oder PR)	16	7 (44) [20; 70]	14	7 (50) [23; 77]



Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Transplantatverlust	11	0	14	n.a. <sup>e</sup>
Abstoßungsreaktion	11	2 (18)	14	n.a. <sup>e</sup>
EQ-5D VAS	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
FACT-Lym	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	16	15 (94)	14	14 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	16	8 (50)	14	7 (50)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>	16	10 (63)	14	8 (57)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	16	0	14	1 (7)

MedDRA-Systemorganklasse <sup>2</sup> Preferred Terms	Tabelleleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b>				
Pneumonie	16	-	14	2 (14)
Sepsis	16	-	14	3 (21)
Neutrophilenzahl erniedrigt	16	3 (19)	14	4 (29)
Leukozytenzahl verringert	16	-	14	1 (7)
Appetit vermindert	16	-	14	1 (7)
Hypoxie	16	-	14	1 (7)
<b>SUEs nach MedDRA</b>				
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	16	<b>1 (6)</b>	14	<b>1 (7)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	16	<b>2 (13)</b>	14	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	16	<b>5 (31)</b>	14	<b>6 (43)</b>
Pneumonie	16	-	14	2 (14)
Sepsis	16	-	14	3 (21)
<p>a. 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.</p> <p>b. 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.</p> <p>c. primärer Endpunkt der ALLELE</p> <p>d. Beinhaltet nicht evaluierbar, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.</p> <p>e. Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben</p> <p>f. Ereignisse des High Level Terms „Abstoßungsreaktion“ oder „Transplantat“.</p> <p>g. Ergebnisse zur Abstoßung von Knochenmark oder Organen wurden bereits bei der Morbidität dargestellt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CR = komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HCT = Stammzelltransplantation; IORA = Independent Oncologic Response Adjudication; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht auswertbar;; n. e. = nicht erreicht; PD = Krankheitsprogression; PR = partielle Remission; R-Chemo = Rituximab plus Chemotherapie; SD = stabile Erkrankung; SOT = Solide Organtransplantation; vs. = versus</p>				

### Studie EBV-CTL-201

- Einarmige Expanded-Access-Studie
- Ergebnisse der post-hoc Analyse vom 05.11.2021

<sup>2</sup> UE mit Inzidenz ≥ 10 % bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

- Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD bei solider Organtransplantation (SOT) nach Rituximab plus Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) oder bei Stammzelltransplantation (HCT) nach Rituximab

## Mortalität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	6	n.e [2,6; n.e.] 1 (17)	14	n.e. [1,5; n.e.] 5 (36)
<i>Rate Gesamtüberleben</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>
zu Monat 12	6	83,3 [27,3; 97,5]	14	61,5 [30,8; 81,8]
zu Monat 24	6	83,3 [27,3; 97,5]	14	n. b.

## Morbidität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] <sup>b</sup>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] <sup>b</sup>
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>				
Bestes Ansprechen	6	2 (33)	14	1 (7)
Personen mit CR		3 (50)		6 (43)
Personen mit PR		0		2 (14)
Personen mit SD		1 (17)		1 (7)
Personen mit PD nicht evaluierbar <sup>d</sup>		0		4 (29)
ORR (CR oder PR)	6	5 (83) [36; 100]	14	7 (50) [23; 77]
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch das Prüfpersonal (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>				
Bestes Ansprechen	6		14	

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)
nicht evaluierbar <sup>d</sup>		0		1 (7)
ORR (CR oder PR)	6	5 (83) [36; 100]	14	7 (50) [23; 77]

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Transplantatverlust	6	0	14	n.a. <sup>e</sup>
Abstoßungsreaktion	6	0	14	n.a. <sup>e</sup>
EQ-5D VAS	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
FACT-Lym	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	6	6 (100)	14	14 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	6	5 (83)	14	8 (57)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>	6	5 (83)	14	12 (86)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	6	0	14	0

MedDRA-Systemorganklasse <sup>2</sup> Preferred Terms	Tabelleleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b>				
Pneumonie	6	2 (33)	14	2 (14)
Neutrophilenzahl erniedrigt	6	-	14	1 (7)
Leukozytenzahl verringert	6	-	14	2 (14)
Appetit vermindert	6	-	14	2 (14)
Hypoxie	6	-	14	3 (21)
<b>SUEs nach MedDRA</b>				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6	1 (17)	14	2 (14)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6	3 (50)	14	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	3 (50)	14	5 (36)
Pneumonie	6	2 (33)	14	1 (7)
<p>a. 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.</p> <p>b. 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.</p> <p>c. primärer Endpunkt der EBV-CTL-201</p> <p>d. Beinhaltet nicht evaluierbare, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.</p> <p>e. Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CR = komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HCT = Stammzelltransplantation; IORA = Independent Oncologic Response Adjudication; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht auswertbar; n.e. = nicht erreicht; PD = Krankheitsprogression; PR = partielle Remission; R-Chemo = Rituximab plus Chemotherapie; SD = stabile Erkrankung; SOT = Solide Organtransplantation; vs. = versus</p>				

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

ca. 7-30 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ebvallo (Wirkstoff: Tabelecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_de.pdf)

Für die Anwendung des ATMP Tabelecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden mit Beschluss vom 17. August 2023 „Erstfassung der Anlage III – Tabelecleucel bei EBV-positiven Posttransplantationslymphomen“ Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung festgelegt. Sobald diese entsprechenden Regelungen gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tabelecleucel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EBV-positivem Posttransplantationslymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTL), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tabelecleucel	535 500 € - 2 142 000 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tabelecleucel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTL), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

Beschluss vom: 5. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023

BAnz AT 28.11.2023 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Tabelecleucel als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten<sup>1</sup> ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Tabelecleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. September 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tabelecleucel (Rezidierte oder refraktäre Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD), vorbehandelt, ab 2 Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tabelecleucel
- **Handelsname:** Ebvallo
- **Therapeutisches Gebiet:** Epstein-Barr-Virus positives Posttransplantationslymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pierre Fabre Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.08.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-15-D-939)

### Modul 1

(PDF 472,21 kB)

### Modul 2

(PDF 394,08 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,28 MB)

### Modul 4A

(PDF 5,77 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 17.07.2023 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,08 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 400,95 kB)

### **Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 139,89 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.08.2023
  - Mündliche Anhörung: 28.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.08.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.08.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tabelecleucel - 2023-04-15-D-939*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 28.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.08.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tabelecleucel (Rezidierte oder refraktäre Epstein-Barr-Virus positive Posttr  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. August 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tabelecleucel**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pierre Fabre Pharma GmbH	07.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.08.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)	08.08.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pierre Fabre Pharma GmbH						
Fr. Dr. Friedetzky	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Valenti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Hilf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Trappe	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Fr. Prof. Dr. Maecker-Kolhoff	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	07.08.2023
Stellungnahme zu	Tabelecleucel (Ebvallo®)
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Aufbau der Stellungnahme</b></p> <p>Im Abschnitt <a href="#">Allgemeine Anmerkung</a> werden die Kernargumente für die Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Im Abschnitt zu den <a href="#">spezifischen Aspekten</a> wird auf Fragen zu den Datenauswertungen eingegangen.</p> <p>Zudem werden neue Analysen zur <a href="#">Sicherheit</a> präsentiert,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die krankheitsbezogene Ereignisse ausschließen,</li><li>• auf den Kohorten<ul style="list-style-type: none"><li>○ SOT-R-Chemo (<i>Solid Organ Transplant</i>; Patienten mit PTLD nach Organtransplantation, die mit Rituximab und Chemotherapie vorbehandelt sind) sowie</li><li>○ HCT (<i>Haematopoietic stem Cell Transplantation</i>; Patienten nach Stammzelltransplantation, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben) basieren,</li></ul></li><li>• und eigens für die vorliegende Stellungnahme durchgeführt wurden.</li></ul> <p>Der Unterabschnitt <a href="#">Epidemiologie</a> erläutert die Datenlage zur Ableitung der Zielpopulation.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einführung</b></p> <p>Ebvallo® (Tabelecleucel) ist eine somatische Zelltherapie zur Behandlung von Patienten, die das Epstein-Barr-Virus tragen und nach einer Organtransplantation oder einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation ein seltenes Lymphom (Blutkrebs) ausbilden (EBV<sup>+</sup> PTLD; Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung).</p> <p>Tabelecleucel wird aus T-Zellen gesunder EBV-positiver Spender gewonnen, die mit dem Patienten nicht verwandt sind. Jede Charge wird individuell für den einzelnen Patienten aus dem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion (Humanes Leukozytenantigen) ausgewählt.</p> <p>Pierre Fabre leitet für Tabelecleucel einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber konventionellen Therapieoptionen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Die Kernargumente sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt:</p> <p>Mit weniger als 50 Fällen pro Jahr in Deutschland ist eine refraktäre oder rezidierte EBV<sup>+</sup> PTLD eine sehr seltene Erkrankung. Nur wenige der pädiatrischen und erwachsenen Patienten entwickeln unmittelbar oder längere Zeit nach der Transplantation ein Lymphom.</p> <p>Patienten mit EBV<sup>+</sup> PTLD werden bei Erstdiagnose mit einer reduzierten Immunsuppression, Rituximab und/oder Chemotherapie – entweder allein, nacheinander oder in Kombination – behandelt. Nach HCT wird eine Chemotherapie wegen ihrer geringen Wirksamkeit, schlechten Verträglichkeit, der Gefahr einer Neutropenie und eines</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transplantatversagens häufig vermieden, und auch bei Kindern und Jugendlichen wird sie zurückhaltend eingesetzt.</p> <p>Nachdem die Erstlinientherapie der PTLD in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt wurde, spricht mittlerweile ein Großteil der SOT-Patienten auf eine risikostratifizierte, sequentielle primäre Therapie mit Rituximab und Chemotherapie an. Dennoch überleben über 30 % der Patienten nicht die ersten zwei Jahre nach der Diagnosestellung. Die Gründe liegen in den hohen Rückfallraten und auch der Toxizität der Erstlinientherapie. Bei HCT-Patienten versagt die Ersttherapie in bis zu 50 % der Fälle, und die Überlebenszeiten sind in der Folge extrem kurz.</p> <p>Für die Folgetherapie nach Rituximab und Chemotherapie setzten Ärzte bisher die unterschiedlichsten Therapieprotokolle – in der Regel <i>off label</i> – ein [1]. Deren Wirkung ist jedoch begrenzt, bzw. es liegen zu den Effekten dieser Therapien nur Fallberichte bzw. kleine Fallserien vor.</p> <p>Keine der bislang eingesetzten Therapien ist explizit zur Behandlung der EBV<sup>+</sup> PTLD zugelassen.</p> <p>Weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die diversen patientenindividuell eingesetzten Therapien liegen aufgrund der geringen Patientenzahlen bislang randomisierte kontrollierte Studien vor.</p> <p>Und auch zum Gesamtüberleben dieser Patienten liegen nur wenige Daten vor.</p> <p>Eine neuere Therapieoption sind zytotoxische T-Lymphozyten (CTL; <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>), die jedoch bisher nur gelegentlich im individuellen Heilversuch eingesetzt werden können und nur in wenigen Zentren in Europa verfügbar sind.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Tabelecleucel steht die erste Zelltherapie zur Verfügung,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die über eine Zulassung für EBV<sup>+</sup> PTLD-Patienten mit rezidivierender und insbesondere refraktärer Erkrankung verfügt;</li><li>• deren Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität somit nachgewiesen wurde;</li><li>• die in klinischen Studien an 257 Patienten und in Arzneimittel-Härtefallprogrammen an 178 Patienten umfassend untersucht wurde (Stand 15.06.2023);</li><li>• die in standardisierter und qualitätsgesicherter Form in kürzester Zeit für pädiatrische und erwachsene Patienten zur Verfügung gestellt werden kann;</li><li>• die für über 80 % der Patienten (ab September 2023: 90 %) ein immunogenetisch passendes Produkt garantiert [2].</li></ul> <p>In der Gesamtbetrachtung resultiert in der sehr seltenen Indikation EBV<sup>+</sup> PTLD aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, dem Sicherheitsprofil und der Verfügbarkeit einer zugelassenen potentiell lebensrettenden Therapieoption ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tabelecleucel.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Dossierbewertung G-BA</b>		
S. 27, Z. 41 ff.	<p><b>G-BA zu den Datenschnitten in der Studie ALLELE (ATA129-EBV-302):</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung</b></p> <p>Zur Studie ALLELE wurden die in Tabelle 1 dargestellten Datenschnitte durchgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Datenschnitte zur Studie ALLELE</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wann immer es möglich war, wurde die jeweils finale Analyse für die Auswertung einer Studie herangezogen. Dies traf zu auf die Studien EBV-CTL-201, 11-130 und 95-024.</p> <p><b>Präspezifizierte Interimsanalysen</b></p> <p>Die präspezifizierten Interimsanalysen für die Studie ALLELE wurden mit Protocol Amendment 3 vom 31.05.2019 aufgenommen [4].</p> <p>Für die SOT-Kohorte waren danach insgesamt 3 Wirksamkeitsanalysen geplant, davon 2 Interimsanalysen (mit geplant N=15 und 21 Probanden) und 1 finale Analyse. In der ersten Interimsanalyse (geplant N=15) wurde zusätzlich eine Zwischenanalyse auf Nicht-Wirksamkeit (Futility-Analyse) durchgeführt. Für die Analysen wurde eine O'Brien-Fleming-Ausgabefunktion mit einem einseitigen Alpha von 0,0009, 0,0047 bzw. 0,0234 für die beiden Zwischenanalysen und die Endanalyse verwendet. Wenn der Zeitpunkt der Zwischenanalyse vom Zeitplan abwich, sollte das zuvor festgelegte Alpha beibehalten werden. Für die Futility-Analyse mit N=15 Probanden wurde der Ansatz der bedingten Power verwendet. Das heißt, die Futility-Schwelle wurde erreicht, wenn die bedingte Power unter dem Mittelwert der beobachteten Daten und der Alternativhypothese weniger als 10 % betrug. Bei Zwischenanalysen konnte neben der statistischen Grenze</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die formale Entscheidungsfindung auch die Gesamtheit der Daten berücksichtigt werden.</p> <p>Auch wenn für die HCT-Kohorte keine formale Zwischenanalyse geplant war, wurden die Daten der HCT-Kohorte zum Zeitpunkt einer Zwischenanalyse für die SOT-Kohorte ebenfalls analysiert.</p> <p>Die präspezifizierten Interimsanalysen für die Studie ALLELE wurden zu den Zeitpunkten wie in Abschnitt 9.5 des Studienprotokolls (3. Amendment) beschrieben durchgeführt [4].</p> <p><b>Post-hoc-geplante Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 07.05.2021</b></p> <p>Für die Studie ALLELE erstellte Atara im Oktober 2021 eine neue Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die dem Zulassungsantrag bei der EMA beigefügt und für die <i>Pre-Submission</i>-Diskussionen mit der FDA (<i>Food and Drug Administration</i>; Amerikanische Zulassungsbehörde) herangezogen wurde [5–8].</p>	
	<p><b>Post-hoc-geplante Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 05.11.2021</b></p> <p>Weiterhin erstellte Atara am 6. und 7. März 2022 eine neue Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Studie ALLELE, da sowohl seitens FDA als auch EMA eine Aufforderung zur Vorlage</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neuer Daten erwartet wurde [9, 10]. Dabei wurde die Hinzunahme einer weiteren Interimsanalyse beim statistischen Testen durch Adjustierung des Signifikanzniveaus berücksichtigt.</p> <p>Im 150-Tage-Report (Übersicht) bzw. der Tag-120-CAT (<i>Committee for Advanced Therapies Medicinal Products</i>) -List of Questions vom 18. März 2021 erbat die EMA diese aktualisierte Daten, da der letzte Datenschnitt aus Mai 2021 stammt [11].</p> <p>Die Analysen wurden in der <i>Integrated Summary of Safety</i> sowie <i>Integrated Summary of Efficacy</i> vom Juni 2022 zusammengefasst und der EMA im Rahmen der <i>Response to questions</i> Anfang Juli 2022 vorgelegt [3].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Zeitpunkte der im Rahmen der Zulassungsstudien durchgeführten Datenschnitte und Datenanalysen sind transparent und die jeweiligen Gründe nachvollziehbar.</p>	
S. 47, Z. 21 ff.	<p><b>G-BA zum Screening in der Studie ALLELE:</b></p> <p><i>Zum Datenschnitt vom 05.11.2021 wurde für insgesamt 130 Personen geprüft, ob Tabelecleucel in einer geeigneten HLA-Restriktion vorliegt, was auf 93 Personen zutraf. 30 dieser 93 Personen wurden nicht weiter hinsichtlich eines Studieneinschlusses</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Aufgrund eines möglichen schnellen Fortschreitens der PTLD mussten Patienten, die potenziell in die Studie ALLELE aufgenommen werden konnten, so bald wie möglich einer Untersuchung vor dem eigentlichen Screening unterzogen werden (<i>Pre-screening Inventory Check</i> vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie).</p> <p>Damit sollte sichergestellt werden, dass eine geeignete Charge Tabelecleucel verfügbar war, bevor die für den Einschluss in die Studie erforderlichen weiteren Screeningtests durchgeführt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insgesamt nahmen 30 Patienten nicht am Screening teil:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 2 Patienten starben vor dem Screening;</li></ul></li></ul>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 2 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 05.11.2021 lediglich am Pre-Screening teilgenommen, waren jedoch noch nicht gescreent (Seite 2 in [9]).</li><li>• Bei den verbleibenden 26 Patienten waren die häufigsten Gründe für die Nichtaufnahme in die Screening-Phase<ul style="list-style-type: none"><li>▪ die Entscheidung des Patienten (N=1),</li><li>▪ die Entscheidung des Prüfarztes (N=1),</li><li>▪ andere klinische Gründe (N=24).</li></ul></li></ul> <p>Unter die letztgenannten Gründe konnten Veränderungen des klinischen Zustands der Patienten und damit verbundene therapeutische Entscheidungen fallen, die sie von einer Teilnahme an der Studie ausschlossen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Gründe für den Ausschluss von Patienten im Rahmen des Vor-Screenings sind dokumentiert und transparent.</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48, Z. 18	<b>G-BA zur Anzahl der Behandlungszyklen in der Studie ALLELE:</b> <i>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.</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<b>Anmerkung:</b> Der Behandlungsplan sieht zwar mindestens 2 Zyklen vor, doch je nach den klinischen Bedingungen kann ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Die Gründe für den Abbruch sind in Tabelle 2 abgebildet [9].	



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																								
	<p><b>Tabelle 2: Gründe für Therapieabbruch in der Studie ALLELE [9]</b></p> <div data-bbox="293 587 1176 933" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Atara Biotherapeutics Inc. <span style="float: right;">Page 2 of 3</span>            Study No. AIA129-EBV-302</p> <p style="text-align: center;">Table 1.1.1-1.1 Subject Disposition            All Subjects Who Signed Inventory Check Informed Consent</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Tab-cel SOT EBV* PILD</th> <th rowspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Total</th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Tab-cel HCT EBV* PILD</th> <th rowspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Overall Total</th> </tr> <tr> <th style="border-bottom: 1px solid black;">R/R Rituximab</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">R/R Rituximab + Chemo</th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">R/R Rituximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study treatment disposition - n (n/N x 100%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ongoing</td> <td>1 ( 7.7)</td> <td>0</td> <td>1 ( 3.4)</td> <td>0</td> <td>1 ( 2.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Discontinued</td> <td>12 (92.3)</td> <td>16 ( 100)</td> <td>28 (96.6)</td> <td>14 ( 100)</td> <td>42 (97.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completed treatment per protocol algorithm</td> <td>4 (30.8)</td> <td>7 (43.8)</td> <td>11 (37.9)</td> <td>6 (42.9)</td> <td>17 (39.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disease progression</td> <td>4 (30.8)</td> <td>3 (18.8)</td> <td>7 (24.1)</td> <td>5 (35.7)</td> <td>12 (27.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1 ( 7.7)</td> <td>2 (12.5)</td> <td>3 (10.3)</td> <td>0</td> <td>3 ( 7.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Additional matched product not available</td> <td>1 ( 7.7)</td> <td>1 ( 6.3)</td> <td>2 ( 6.9)</td> <td>0</td> <td>2 ( 4.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adverse event</td> <td>1 ( 7.7)</td> <td>0</td> <td>1 ( 3.4)</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>2 ( 4.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Initiation of subsequent non-protocol treatment</td> <td>0</td> <td>1 ( 6.3)</td> <td>1 ( 3.4)</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>2 ( 4.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Withdrawal by subject</td> <td>1 ( 7.7)</td> <td>0</td> <td>1 ( 3.4)</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>2 ( 4.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0</td> <td>2 (12.5)</td> <td>2 ( 6.9)</td> <td>0</td> <td>2 ( 4.7)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </div> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>            Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung sind in der Studie ALLELE dokumentiert und transparent.</p>		Tab-cel SOT EBV* PILD		Total	Tab-cel HCT EBV* PILD		Overall Total	R/R Rituximab	R/R Rituximab + Chemo	R/R Rituximab		Study treatment disposition - n (n/N x 100%)							Ongoing	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	0	1 ( 2.3)		Discontinued	12 (92.3)	16 ( 100)	28 (96.6)	14 ( 100)	42 (97.7)		Completed treatment per protocol algorithm	4 (30.8)	7 (43.8)	11 (37.9)	6 (42.9)	17 (39.5)		Disease progression	4 (30.8)	3 (18.8)	7 (24.1)	5 (35.7)	12 (27.9)		Death	1 ( 7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	0	3 ( 7.0)		Additional matched product not available	1 ( 7.7)	1 ( 6.3)	2 ( 6.9)	0	2 ( 4.7)		Adverse event	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)		Initiation of subsequent non-protocol treatment	0	1 ( 6.3)	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)		Withdrawal by subject	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)		Other	0	2 (12.5)	2 ( 6.9)	0	2 ( 4.7)		
	Tab-cel SOT EBV* PILD		Total	Tab-cel HCT EBV* PILD		Overall Total																																																																																				
	R/R Rituximab	R/R Rituximab + Chemo		R/R Rituximab																																																																																						
Study treatment disposition - n (n/N x 100%)																																																																																										
Ongoing	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	0	1 ( 2.3)																																																																																					
Discontinued	12 (92.3)	16 ( 100)	28 (96.6)	14 ( 100)	42 (97.7)																																																																																					
Completed treatment per protocol algorithm	4 (30.8)	7 (43.8)	11 (37.9)	6 (42.9)	17 (39.5)																																																																																					
Disease progression	4 (30.8)	3 (18.8)	7 (24.1)	5 (35.7)	12 (27.9)																																																																																					
Death	1 ( 7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	0	3 ( 7.0)																																																																																					
Additional matched product not available	1 ( 7.7)	1 ( 6.3)	2 ( 6.9)	0	2 ( 4.7)																																																																																					
Adverse event	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)																																																																																					
Initiation of subsequent non-protocol treatment	0	1 ( 6.3)	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)																																																																																					
Withdrawal by subject	1 ( 7.7)	0	1 ( 3.4)	1 ( 7.1)	2 ( 4.7)																																																																																					
Other	0	2 (12.5)	2 ( 6.9)	0	2 ( 4.7)																																																																																					

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50, Z. 3 ff.	<p><b>G-BA zur Anzahl der Behandlungszyklen in der Studie EBV-CTL-201:</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der Behandlungsplan sieht zwar mindestens 2 Zyklen vor, doch je nach den klinischen Bedingungen kann ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung erforderlich sein.</p> <p>Die Gründe für den Abbruch sind in Tabelle 3 abgebildet [12].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																														
	<p><b>Tabelle 3: Gründe für Therapieabbruch in der Studie EBV-CTL-201 [12]</b></p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Atara Biotherapeutics Inc.</td> <td colspan="2">Page 1 of 2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Study No. EBV-CTL-201</td> <td colspan="2">Table 1.1-1.1.a Subject Disposition (Tab-cel HCT/SOT EBV* PILD)</td> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Tab-cel HCT EBV* PILD</th> <th colspan="2">Tab-cel SOT EBV* PILD</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>R/R Rituximab</th> <th>R/R Rituximab</th> <th>R/R Rituximab + Chemo</th> </tr> <tr> <td>Number of subjects enrolled</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Subjects enrolled but not treated - M</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Reasons - n (n/M x 100%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Death</td> <td>1 ( 100)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>  Other</td> <td>0</td> <td>1 ( 100)</td> <td>0</td> <td>1 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>Subjects treated - N</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Study disposition - n (n/N x 100%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Completed</td> <td>3 (21.4)</td> <td>2 (40.0)</td> <td>4 (57.1)</td> <td>9 (34.6)</td> </tr> <tr> <td>  Discontinued</td> <td>11 (78.6)</td> <td>3 (60.0)</td> <td>3 (42.9)</td> <td>17 (65.4)</td> </tr> <tr> <td>    Death</td> <td>5 (35.7)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>7 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>    Lost to follow-up</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>0</td> <td>2 ( 7.7)</td> </tr> <tr> <td>    Withdrawal of consent</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>0</td> <td>1 (14.3)</td> <td>2 ( 7.7)</td> </tr> <tr> <td>    Other</td> <td>4 (28.6)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>6 (23.1)</td> </tr> <tr> <td>Treatment disposition - n (n/N x 100%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Discontinued</td> <td>14 ( 100)</td> <td>5 ( 100)</td> <td>7 ( 100)</td> <td>26 ( 100)</td> </tr> <tr> <td>    Achieved maximal response</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>3 (60.0)</td> <td>3 (42.9)</td> <td>7 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>    Death</td> <td>3 (21.4)</td> <td>0</td> <td>1 (14.3)</td> <td>4 (15.4)</td> </tr> <tr> <td>    Adverse event</td> <td>2 (14.3)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>0</td> <td>3 (11.5)</td> </tr> <tr> <td>    Subsequent to EBV disease therapy</td> <td>2 (14.3)</td> <td>0</td> <td>1 (14.3)</td> <td>3 (11.5)</td> </tr> <tr> <td>    Failure of max available atal29 cell products</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>0</td> <td>1 (14.3)</td> <td>2 ( 7.7)</td> </tr> <tr> <td>    Physician decision</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>1 (20.0)</td> <td>0</td> <td>2 ( 7.7)</td> </tr> <tr> <td>    Subject withdrew from treatment</td> <td>1 ( 7.1)</td> <td>0</td> <td>1 (14.3)</td> <td>2 ( 7.7)</td> </tr> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung sind in der Studie EBV-CTL-201 dokumentiert und transparent.</p>	Atara Biotherapeutics Inc.		Page 1 of 2		Study No. EBV-CTL-201		Table 1.1-1.1.a Subject Disposition (Tab-cel HCT/SOT EBV* PILD)			Tab-cel HCT EBV* PILD	Tab-cel SOT EBV* PILD		Total	R/R Rituximab	R/R Rituximab	R/R Rituximab + Chemo	Number of subjects enrolled	15	6	7	28	Subjects enrolled but not treated - M	1	1	0	2	Reasons - n (n/M x 100%)					Death	1 ( 100)	0	0	1 (50.0)	Other	0	1 ( 100)	0	1 (50.0)	Subjects treated - N	14	5	7	26	Study disposition - n (n/N x 100%)					Completed	3 (21.4)	2 (40.0)	4 (57.1)	9 (34.6)	Discontinued	11 (78.6)	3 (60.0)	3 (42.9)	17 (65.4)	Death	5 (35.7)	1 (20.0)	1 (14.3)	7 (26.9)	Lost to follow-up	1 ( 7.1)	1 (20.0)	0	2 ( 7.7)	Withdrawal of consent	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)	Other	4 (28.6)	1 (20.0)	1 (14.3)	6 (23.1)	Treatment disposition - n (n/N x 100%)					Discontinued	14 ( 100)	5 ( 100)	7 ( 100)	26 ( 100)	Achieved maximal response	1 ( 7.1)	3 (60.0)	3 (42.9)	7 (26.9)	Death	3 (21.4)	0	1 (14.3)	4 (15.4)	Adverse event	2 (14.3)	1 (20.0)	0	3 (11.5)	Subsequent to EBV disease therapy	2 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (11.5)	Failure of max available atal29 cell products	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)	Physician decision	1 ( 7.1)	1 (20.0)	0	2 ( 7.7)	Subject withdrew from treatment	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)	
Atara Biotherapeutics Inc.		Page 1 of 2																																																																																																																														
Study No. EBV-CTL-201		Table 1.1-1.1.a Subject Disposition (Tab-cel HCT/SOT EBV* PILD)																																																																																																																														
	Tab-cel HCT EBV* PILD	Tab-cel SOT EBV* PILD		Total																																																																																																																												
	R/R Rituximab	R/R Rituximab	R/R Rituximab + Chemo																																																																																																																													
Number of subjects enrolled	15	6	7	28																																																																																																																												
Subjects enrolled but not treated - M	1	1	0	2																																																																																																																												
Reasons - n (n/M x 100%)																																																																																																																																
Death	1 ( 100)	0	0	1 (50.0)																																																																																																																												
Other	0	1 ( 100)	0	1 (50.0)																																																																																																																												
Subjects treated - N	14	5	7	26																																																																																																																												
Study disposition - n (n/N x 100%)																																																																																																																																
Completed	3 (21.4)	2 (40.0)	4 (57.1)	9 (34.6)																																																																																																																												
Discontinued	11 (78.6)	3 (60.0)	3 (42.9)	17 (65.4)																																																																																																																												
Death	5 (35.7)	1 (20.0)	1 (14.3)	7 (26.9)																																																																																																																												
Lost to follow-up	1 ( 7.1)	1 (20.0)	0	2 ( 7.7)																																																																																																																												
Withdrawal of consent	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)																																																																																																																												
Other	4 (28.6)	1 (20.0)	1 (14.3)	6 (23.1)																																																																																																																												
Treatment disposition - n (n/N x 100%)																																																																																																																																
Discontinued	14 ( 100)	5 ( 100)	7 ( 100)	26 ( 100)																																																																																																																												
Achieved maximal response	1 ( 7.1)	3 (60.0)	3 (42.9)	7 (26.9)																																																																																																																												
Death	3 (21.4)	0	1 (14.3)	4 (15.4)																																																																																																																												
Adverse event	2 (14.3)	1 (20.0)	0	3 (11.5)																																																																																																																												
Subsequent to EBV disease therapy	2 (14.3)	0	1 (14.3)	3 (11.5)																																																																																																																												
Failure of max available atal29 cell products	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)																																																																																																																												
Physician decision	1 ( 7.1)	1 (20.0)	0	2 ( 7.7)																																																																																																																												
Subject withdrew from treatment	1 ( 7.1)	0	1 (14.3)	2 ( 7.7)																																																																																																																												

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50, Z. 6	<p><b>G-BA zur Anzahl der Restriktionswechsel:</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Basierend auf den Kohorten SOT-R-Chemo und HCT hatten 6 von 30 Patienten in der Studie ALLELE (20 %) und 9 von 20 Patienten in EBV-CTL-201 (45 %) einen oder mehr Restriktionswechsel (Tabelle 17 in [13]).</p> <p>In beiden Studien wurden die gleichen Kriterien für einen Restriktionswechsel angewendet. Zudem war die Verfügbarkeit von mindestens zwei Produktchargen eine Grundvoraussetzung für die Aufnahme in beide Studien, um jedem Patienten mindestens einen Wechsel im Falle des Nichtansprechens zu ermöglichen.</p> <p>Die Diskrepanzen zwischen der Rate der Patienten, die sich in den beiden Studien tatsächlich mindestens einem Behandlungswechsel unterzogen, resultieren aus der geringen Anzahl und Heterogenität der Patienten und den unterschiedlichen Krankheitsverläufen, die zu</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen klinischen Entscheidungen innerhalb oder außerhalb der Studie selbst führen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Unterschiede in den Häufigkeiten der Restriktionswechsel resultieren aus den unterschiedlichen Krankheitsverläufen der Patienten.</p>	
S. 51, Z. 28	<p><b>G-BA zu Zensierungen in der Studie EBV-CTL-201:</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Grundsätzlich wurden Patienten am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie noch lebten, falls sie die Studie vorzeitig verließen. Das letzte bekannte Datum wurde ermittelt anhand des</p>	<p>In der Studie EBV-CTL-201 sind in der SOT-R-Kohorte 1 (17%) und in der HCT-Kohorte 5 (36%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde von den 6 Personen 1 Person vorzeitig aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung zensiert. Basierend auf den Kaplan-Meier-Kurven erfolgte ein relevanter Teil der Zensierungen in der HCT-Kohorte vorzeitig, vor Erreichen des Monats 24, und teilweise vor Monat 6. Mangels Zensierungsgründen ist unklar, weshalb diese Personen vorzeitig zensiert wurden. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer in der HCT-Kohorte zu Monat 12 betrug 61,5% und in der SOT-R-Chemo-Kohorte zu Monat 12 und Monat 24 jeweils 83,3%. Aufgrund der zum Teil kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer und fehlender Angaben zu Zensierungsgründen sind die Daten zum Gesamtüberleben mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letzten Zeitpunkts, zu dem Daten für den Patienten im Rahmen einer Visite erhoben wurden.</p> <p>7 Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studienendes zensiert, da sie zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts noch lebten.</p> <p>Zwei Patienten wurden gemäß dem üblichen Standardverfahren in onkologischen Studien auf Grundlage der verfügbaren Daten zensiert (S. 1 in [12]):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ein Patient brach die Studie vorzeitig ab (<i>Lost-to-follow-up</i>). Daher wurde zum Datum der letzten Dateneingabe vor Studienende zensiert (4,5 Monate früher).</li><li>• Für einen Patienten wurde ungefähr einen Monat nach Studienende ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Da der Patient zu diesem Zeitpunkt noch lebte, wurde das Datum des Berichts des unerwünschten Ereignisses für die Zensierung herangezogen.</li></ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Gründe für die Zensierungen sind in der Studie EBV-CTL-201 dokumentiert und transparent.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Z. 42	<p><b>G-BA zur Auswertung der Sicherheit:</b></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Um diesen Kritikpunkt zu adressieren, wurden neue Datenanalysen zu den in die Bewertung eingeschlossenen Studien ALLELE und EBV-CTL-201 durchgeführt [14, 15].</p> <p>In Analogie zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib), wo das IQWiG die Vorgehensweise des pU als sachgerecht beurteilt hatte[16], wurde in einer der Analysen der bevorzugte Begriffe (PT; <i>Preferred Term</i>) "Progression einer Erkrankung" aus der Analyse ausgeschlossen. Die PT "Progression einer Neubildung" und "Progression einer bösartigen Neubildung" traten bei Patienten mit EBV+ PTLD nicht auf.</p> <p>Grundlage der Analyse waren die Patientenkohorten SOT-R-Chemo</p>	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung präsentiert der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie ALLELE wurden die Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen, wie z. B. „Pneumonie“, ebenfalls als UE klassifiziert. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. 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.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Sicherheitsanalysen unter Ausschluss des <i>Preferred Term</i> „Krankheitsprogression“ vorgelegt. Im Vergleich zur Nutzenbewertung ergeben sich dadurch nur geringfügige Veränderungen bei jeglichen UE, den schweren und schwerwiegenden UE.</p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat mindestens ein UE im Verlauf der jeweiligen Studie auf.</p> <p>Schwere UE traten bei 63% bis 86% und schwerwiegende UE bei 50% bis 83% der Patientinnen und Patienten, abhängig von Studie und Kohorte, auf. Am häufigsten wurden mit jeweils bis zu 50% „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>sowie HCT.</p> <p>Die vollständigen Analysen sind in der Anlage zusammengestellt [15]. Tabelle 4 und Tabelle 5 stellen die neuen Analysen den alten Werten für wichtige Kategorien unerwünschter Ereignisse gegenüber.</p>	<p>Es zeigten sich dahingehend keine relevanten Unterschiede zwischen der SOT-R-Chemo und HCT-Kohorte.</p> <p>Nur in der Studie ALLELE trat 1 (7%) Abbruch aufgrund von UE auf.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p>																																		
	<p>Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse – Werte mit und ohne PT „Progression einer Erkrankung“ (PD) – Studie ALLELE [15]</p> <table border="1" data-bbox="293 874 1167 1153"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 874 524 954" rowspan="2">Studie ALLELE Darstellung d. Ergebnisse</th> <th colspan="4" data-bbox="524 874 1167 906">Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="524 906 846 962">SOT-R-Chemo N = 16</th> <th colspan="2" data-bbox="846 906 1167 962">HCT N = 14</th> </tr> <tr> <th data-bbox="293 962 524 994">Unerwünschte Ereignisse</th> <th colspan="2" data-bbox="524 962 846 994">Personen mit Ereignis, n (%)</th> <th colspan="2" data-bbox="846 962 1167 994">Personen mit Ereignis, n (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="293 994 524 1026"></th> <th data-bbox="524 994 687 1026">mit PT PD</th> <th data-bbox="687 994 846 1026">ohne PT PD</th> <th data-bbox="846 994 1010 1026">mit PT PD</th> <th data-bbox="1010 994 1167 1026">ohne PT PD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1026 524 1058">UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td data-bbox="524 1026 687 1058">11 (69)</td> <td data-bbox="687 1026 846 1058">10 (63)</td> <td data-bbox="846 1026 1010 1058">10 (71)</td> <td data-bbox="1010 1026 1167 1058">8 (57)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1058 524 1090">SUE</td> <td data-bbox="524 1058 687 1090">8 (50)</td> <td data-bbox="687 1058 846 1090">8 (50)</td> <td data-bbox="846 1058 1010 1090">8 (57)</td> <td data-bbox="1010 1058 1167 1090">7 (50)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1090 524 1153">UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</td> <td data-bbox="524 1090 687 1153">3 (19)</td> <td data-bbox="687 1090 846 1153">0</td> <td data-bbox="846 1090 1010 1153">6 (43)</td> <td data-bbox="1010 1090 1167 1153">1 (7)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie ALLELE Darstellung d. Ergebnisse	Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse				SOT-R-Chemo N = 16		HCT N = 14		Unerwünschte Ereignisse	Personen mit Ereignis, n (%)		Personen mit Ereignis, n (%)			mit PT PD	ohne PT PD	mit PT PD	ohne PT PD	UE CTCAE-Grad ≥ 3	11 (69)	10 (63)	10 (71)	8 (57)	SUE	8 (50)	8 (50)	8 (57)	7 (50)	UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (19)	0	6 (43)	1 (7)	
Studie ALLELE Darstellung d. Ergebnisse	Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse																																			
	SOT-R-Chemo N = 16		HCT N = 14																																	
Unerwünschte Ereignisse	Personen mit Ereignis, n (%)		Personen mit Ereignis, n (%)																																	
	mit PT PD	ohne PT PD	mit PT PD	ohne PT PD																																
UE CTCAE-Grad ≥ 3	11 (69)	10 (63)	10 (71)	8 (57)																																
SUE	8 (50)	8 (50)	8 (57)	7 (50)																																
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (19)	0	6 (43)	1 (7)																																



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse – Werte mit und ohne PT „Progression einer Erkrankung“ (PD) – Studie EBV-CTL-201 [15]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Studie EBV-CTL-201 Darstellung d. Ergebnisse</th> <th colspan="4">Tabelleleucel</th> </tr> <tr> <th colspan="2">SOT-R-Chemo N = 6</th> <th colspan="2">HCT N = 14</th> </tr> <tr> <th colspan="2"><i>Personen mit Ereignis, n (%)</i></th> <th colspan="2"><i>Personen mit Ereignis, n (%)</i></th> </tr> <tr> <th>Unerwünschte Ereignisse</th> <th><i>mit PT PD</i></th> <th><i>ohne PT PD</i></th> <th><i>mit PT PD</i></th> <th><i>ohne PT PD</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td>5 (83)</td> <td>5 (83)</td> <td>12 (86)</td> <td>12 (86)</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>5 (83)</td> <td>5 (83)</td> <td>9 (64)</td> <td>8 (57)</td> </tr> <tr> <td>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (7)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Auswertungen ohne unerwünschte Ereignisse, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, wurden nachgereicht und zeigen, dass durch den Ausschluss von Progressionsereignissen insbesondere die Raten unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, deutlich gesenkt wurden – in der Studie ALLELE von 30 auf 3 %.</p>	Studie EBV-CTL-201 Darstellung d. Ergebnisse	Tabelleleucel				SOT-R-Chemo N = 6		HCT N = 14		<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		Unerwünschte Ereignisse	<i>mit PT PD</i>	<i>ohne PT PD</i>	<i>mit PT PD</i>	<i>ohne PT PD</i>	UE CTCAE-Grad ≥ 3	5 (83)	5 (83)	12 (86)	12 (86)	SUE	5 (83)	5 (83)	9 (64)	8 (57)	UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	1 (7)	0	
Studie EBV-CTL-201 Darstellung d. Ergebnisse	Tabelleleucel																																		
	SOT-R-Chemo N = 6		HCT N = 14																																
	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>																																
Unerwünschte Ereignisse	<i>mit PT PD</i>	<i>ohne PT PD</i>	<i>mit PT PD</i>	<i>ohne PT PD</i>																															
UE CTCAE-Grad ≥ 3	5 (83)	5 (83)	12 (86)	12 (86)																															
SUE	5 (83)	5 (83)	9 (64)	8 (57)																															
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	1 (7)	0																															
<b>Dossierbewertung IQWiG</b>																																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Tab. 1	<p><b>IQWiG zu Epidemiologie:</b> <i>Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG bewertet die angegebene Größe der GKV-Zielpopulation von 7-30 Patienten als unsicher. Diese Einschätzung wird durch Pierre Fabre geteilt, wird im Modul 3 umfassend diskutiert und spiegelt sich auch in der angegebenen Spanne für die Zielpopulation wider. Nach wie vor besteht die Herausforderung, dass kaum belastbare epidemiologische Daten für Deutschland zu seltenen Erkrankungen existieren [17]. Dies gilt auch für die EBV<sup>+</sup> PTLD. Die Zulassungsindikation von Tabelecleucel umfasst eine sehr heterogene Population [13, 18]. Die Angaben zur Häufigkeit einer PTLD variieren stark in Abhängigkeit von der Art der Transplantation, dem transplantierten Organ und den Therapie- sowie Diagnosestandards in den jeweiligen Kliniken bzw. Ländern. In der Folge finden sich in den publizierten Daten große regionale Unterschiede (Modul 3; Abschnitt 3.2.3).</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist methodisch weitgehend, rechnerisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Anteilswerte teilweise auf Schätzungen basieren, sich die Inzidenzangaben des Posttransplantationslymphoms nach SOT nur auf bestimmte Organe beziehen und Unklarheiten darüber bestehen, aus welchem Grund der pharmazeutische Unternehmer die Anteilswerte der Erwachsenen auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen überträgt, sind die ermittelten Patientenzahlen in der Gesamtbetrachtung mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Ableitung der Zielpopulation in Modul 3 basiert auf zwei umfassenden systematischen Literaturreviews: Die Grundlage der Recherchen bildete ein systematischer Review aus dem Jahr 2020, der 183 internationale Publikationen zur Epidemiologie identifiziert hatte [19]. Ende August 2022 erfolgte eine zusätzliche strukturierte Suche, um neuere und ggf. weitere Literatur zu identifizieren. Der Fokus der Suche lag dabei auf Daten zur Inzidenz von PTLD sowie dem Anteil von EBV<sup>+</sup> Patienten an den PTLD-Patienten in Europa.</p> <p>Die im Rahmen der Recherchen identifizierten Publikationen fokussieren in der Regel auf ein oder wenige Krankenhäusern und vielfach auf eine oder eine Auswahl mehrerer Arten von transplantierten Organen. Es fanden sich hingegen keine Daten aus vergleichbaren Therapie-Settings und Beobachtungszeiträumen zu den einzelnen Patientengruppen und Transplantationsarten. Zudem war die Berichterstattung in den Publikationen im Hinblick auf Beobachtungsdauer und Ergebnisdarstellung sehr heterogen und vielfach unvollständig.</p> <p>Der von Pierre Fabre primär gewählte Ansatz, die Zielpopulation organspezifisch abzuleiten, musste aufgrund der großen Datenlücken in der Literatur leider verworfen werden.</p> <p>Und auch die InEK-Statistiken (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH) liefern nicht die erforderlichen Daten, da der</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ICD-10-GM derzeit nur für ca. 500 seltene Erkrankungen einen spezifischen Kode vorgibt [20] und die EBV<sup>+</sup>PTLD darin nicht abgebildet ist.</p> <p>Auch die in Deutschland aufgebauten PTLD-Register konnten die Datenlücken nicht schließen.</p> <p>Das Register der Deutschen PTLD Studiengruppe umfasst eine Vielzahl von Mitgliedern transplantationsmedizinisch und/oder onkologisch tätiger Ärzte und Wissenschaftler aus dem gesamten Bereich der Bundesrepublik Deutschland [21]. Es schließt ausschließlich Erwachsene ein, nimmt jährlich ca. 10 bis 15 neue Patienten auf, darunter fast ausschließlich SOT-Patienten und in großen Teilen PTLD-Patienten, die in den ersten zwei Jahren nach Transplantation eine PTLD entwickeln. Später auftretende PTLD werden hingegen vielfach durch niedergelassene Hämatologen diagnostiziert, welche nur teilweise der Studiengruppe angeschlossen sind (persönliche Kommunikation Prof. Trappe, Leiter der Studiengruppe, 22.10.2022).</p> <p>Pädiatrische Patienten werden seit 2002 im PED-PTLD-Register dokumentiert, welches mit Stand 2014 den Krankheitsverlauf bei über 180 Patienten überblickte [22].</p> <p>Beide Register bieten keinen öffentlichen freien Zugang. Publikationen aus den Registern behandeln individuelle</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Forschungsfragen und lieferten damit wenig Informationen zur Epidemiologie.</p> <p>Der G-BA legte bei seiner Entscheidung vom 9. Mai 2022, keine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Tabelecleucel zu fordern, basierend auf „vorsichtigen Expertenschätzungen“ eine Zahl von 6 bis maximal 20 Betroffenen zugrunde [18]. Diese Spanne liegt geringfügig niedriger als die von Pierre Fabre berechnete Spanne für die GKV-Zielpopulation und zeigt ebenso die Schwierigkeit auf, eine sichere Größe anzugeben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die auf Basis der limitierten epidemiologischen Daten berechnete Spanne stellt eine plausible Schätzung der Zielpopulation dar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Lückemeier P, Radujkovic A, Holtick U, Kurch L, Monecke A, Platzbecker U, et al. Characterization and outcome of post-transplant lymphoproliferative disorders within a collaborative study. *Front Oncol.* 2023;13:1208028. doi:10.3389/fonc.2023.1208028.
2. Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Middleton D, Sauter J, Buhler S, McCabe A, et al. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: A catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA.* 2017;89:104–13. doi:10.1111/tan.12956.
3. Atara Biotherapeutics. Responses to the D120 clinical aspects; 01.07.2022.
4. Atara Biotherapeutics. Protocol Amendment 3: ATA129-EBV-302; 31.05.2019.
5. Atara Biotherapeutics. Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: ATA129-ISS - Version 1.0; 16.09.2021.
6. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 13.10.2021.
7. Atara Biotherapeutics. Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: ATA129-ISE - Version 1.0; 15.09.2021.
8. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 01.10.2021. doi:10.1093/gao/9781884446054.article.T085278.
9. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 21.06.2022. doi:10.1093/gao/9781884446054.article.T085278.
10. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 27.06.2022.
11. CAT. Day 150 Joint Assessment Report - Overview; 18.03.2022.
12. Atara Biotherapeutics. Datei: study-report-body-tables-figures-2020nov25: EBV-CTL-201. 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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; 2023. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6587/2023-04-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tabelecleucel\\_D-939.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6587/2023-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tabelecleucel_D-939.pdf).
14. Pierre Fabre. Safety analyses new: cohorts SOT-R-Chemo and HCT; medical review; 02.08.2023.
15. Pierre Fabre. Sicherheitsanalysen neu: Kohorten SOT-R-Chemo und HCT; ohne PT "Progression einer Erkrankung"; 04.08.2023.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-99 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2020. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab\\_D-502.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-502.pdf).
17. Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung ISI. Die gesundheitliche Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland: Ein Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung ISI durchgeführt im Auftrag des

- Bundesministerium für Gesundheit; 2023.  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/seltene\\_erkrankungen\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/seltene_erkrankungen_bf.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tabelecleucel: Keine anwendungsbegleitende Datenerhebung - Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. <https://www.g-ba.de/service/fachnews/10/>. Accessed 2 Aug 2023.
  19. Snook K, Burnett H. Systematic Literature Review of the Burden of PTLD: Final Report - Version 2.0; 2020.
  20. orphanet@bfarm.de. BfArM im Dialog „Terminologien für das Gesundheitswesen in Deutschland-Quo vadis?“; 06.02.2023.  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog\\_2023/230119/03\\_Kodierung\\_von\\_Seltenen\\_Erkrankungen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2023/230119/03_Kodierung_von_Seltenen_Erkrankungen.pdf?__blob=publicationFile).
  21. Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome (DPTLD SG). 02.08.2023.  
<https://lymphome.de/studiengruppen/deutsche-studiengruppe-posttransplantationslymphome-dptldsg>. Accessed 2 Aug 2023.
  22. Kratz C. Klinik für Päd. Hämatologie und Onkologie: Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Forschungsbericht 2014. 2014:166–79.

## 5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.08.2023
Stellungnahme zu	Tabelecleucel (Ebvallo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Tabelecleucel (Ebvallo) von Pierre Fabre Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tabelecleucel ist zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patient:innen ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-Lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA die zulassungsbegründende Studie, eine einarmige Phase-III-Studie, sowie eine einarmige Expanded-Access-Studie ein. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund verschiedener Limitationen, u.a. fehlender Strukturgleichheit, als ungeeignet eingeschätzt und daher nicht herangezogen. Die zusammenfassende Darstellung des G-BA ist lediglich deskriptiv, eine Ausweisung von Vor- oder Nachteilen findet nicht statt. Der Hersteller hat im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Ergebnisse des indirekten Vergleichs berücksichtigen</b></p> <p>Der Hersteller hat im Rahmen des Zulassungsprozesses einen indirekten Vergleich durchgeführt, der die Daten der ALLELE-Studie den Daten eines internationalen Chart-Reviews (ATA129- RS002) mit Patientendaten der Jahre 2000 bis 2018 gegenüberstellt. In der Nutzenbewertung wird dieser indirekte Vergleich nicht berücksichtigt, da er zu große Limitationen, bspw. hinsichtlich der Unsicherheiten zur Strukturgleichheit, aufweist. Grundsätzlich ist die Einordnung in der Nutzenbewertung nachvollziehbar, methodisch zeigen sich hier</p>	<p>Insgesamt bestehen aufgrund des nicht ausreichend beschriebenen Vorgehens bei der Confounder-Identifikation und -Selektion sowie fehlender Werte erhebliche Unsicherheiten. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann somit nicht von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden.</p> <p>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, bestehen weitere Unsicherheiten.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Limitationen. Die Entscheidung, die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nicht heranzuziehen, sollte jedoch vor dem Hintergrund einer seltenen Erkrankung, auch in einer pädiatrischen Indikation, kritisch reflektiert werden. Die Besonderheiten der Therapiesituation sollten berücksichtigt werden.</p>	<p>In Anbetracht der Limitationen weisen die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs weder bei der naiven noch bei den PS-basierten Analysen auf Effekte in einer Größenordnung hin, in der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Effekte nicht ausschließlich aus systematischer Verzerrung resultieren.</p> <p>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ALLELE und ATA129-RS002 insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkompator wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

### 5.3 Stellungnahme der DGHO und DAG-HSZT

Datum	7. August 2023
Stellungnahme zu	Tabelecleucel (Ebvallo®)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>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.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>kein Vorschlag</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	kein Vorschlag	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	kein Vorschlag	-																		
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 (ALLELE), eine einarmige Phase-III-Studie mit insgesamt 43 eingeschlossenen Pat.</li> </ul>																							

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabelecleucel führte zu einer Ansprechrate von 51,2%. Die Ansprechraten zwischen Pat. nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) und Transplantation solider Organe waren nicht signifikant unterschiedlich.</li> <li>• Die Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei etwa 50%. Die Überlebensrate wurde vor allem durch das Erreichen einer Remission beeinflusst.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Tabelecleucel wird als Monotherapie gegeben.</li> </ul> <p>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.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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. und die erhöhte Mortalität [1].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>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-assoziiierter und nicht-EBV-assoziiierter PTLD [2, 3].</p> <p>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.</p> <p>Erste Maßnahme ist die initiale Reduktion der Immunsuppression. Mit wenigen Ausnahmen sind weitere therapeutische Maßnahmen unverzichtbar.</p> <p>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. Späte Rezidive (&gt;1 Jahr nach Erstlinientherapie) können analog zur Erstlinie behandelt werden.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Versagen der Rituximab-Monotherapie hat eine Chemotherapie aufgrund von Ineffektivität und hoher Toxizität praktisch keinen Stellwert. 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.</p> <p>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.</p> <p>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 Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation kann bei Pat. in sehr gutem Allgemeinzustand eingesetzt werden [6].</p> <p>Aktuell gibt es in Deutschland keine, für die PTLD zugelassenen Arzneimittel.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Tabelecleucel bei der PTLD sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	



Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>Tabelle 2: Tabelecleucel bei der PTLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Therapie-ansprechen<sup>2</sup></th> <th>ÜL<sup>3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALLELE (ATA129-EBV-302), Dossier [7]</td> <td>PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; nach Versagen von Vortherapie</td> <td>-</td> <td>Tabelecleucel</td> <td>43</td> <td>51,2<sup>4</sup></td> <td>49,5</td> </tr> <tr> <td>EBV-CTL-201, Dossier</td> <td>PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; Expanded Access Programm</td> <td>.</td> <td>Tabelecleucel</td> <td>25</td> <td>48,0</td> <td>69,0</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> partielle oder komplette Remission; <sup>3</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten, in %; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. nicht erreicht;</p> <p>Tabelecleucel wurde von der FDA und von der EMA im Dezember 2022 zugelassen.</p>							Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Therapie-ansprechen <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup>	ALLELE (ATA129-EBV-302), Dossier [7]	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; nach Versagen von Vortherapie	-	Tabelecleucel	43	51,2 <sup>4</sup>	49,5	EBV-CTL-201, Dossier	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; Expanded Access Programm	.	Tabelecleucel	25	48,0	69,0	
Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Therapie-ansprechen <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup>																						
ALLELE (ATA129-EBV-302), Dossier [7]	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; nach Versagen von Vortherapie	-	Tabelecleucel	43	51,2 <sup>4</sup>	49,5																						
EBV-CTL-201, Dossier	PTLD, nach Organtransplantation oder HSZT; Expanded Access Programm	.	Tabelecleucel	25	48,0	69,0																						

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Tabelecleucel</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie ATA129-EBV-302 (ALLELE). Dazu präsentiert der pU im Dossier Daten aus unterschiedlichen Programmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATA129-EBV-302 (ALLELE; Phase-III-Studie; einarmig)</li> <li>- EBV-CTL-201 (Phase-II-Studie, Expanded Access Programm)</li> <li>- 11-130 (Phase-II-Studie; supportiv)</li> <li>- 95-024 (Phase-I/II-Studie; supportiv)</li> <li>- ATA129-EAP-901 (Expanded Access Programm)</li> <li>- ATA129-SPU (Single Patient Use; Härtefallprogramm).</li> </ul>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tabelecleucel im Anwendungsgebiet rezidierte refraktäre oder Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD) nach mindestens einer Vorbehandlung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere Daten der einarmigen, offenen pivotalen Phase III Studie ALLELE sowie der offenen, einarmigen Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator vorgelegt, welchem Daten des Chart-Reviews ATA129-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ATA129-EBV-302 (ALLELE) entspricht den Zulassungsbedingungen, insbesondere auch in Bezug auf die Vortherapie der PTLD.</p> <p>Deutsche Zentren waren nicht an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse wurden auf internationalen Kongress vorgestellt und als Abstract publiziert [7].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>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.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in beiden Studien definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>In der Studie ALLELE sind in der SOT-R-Kohorte 7 (44%) und in der HCT-Kohorte 4 (29%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde ein relevanter Anteil der Population bereits vor Monat 6 zensiert. In der HCT-Kohorte ereignete sich gut die Hälfte der Zensierungen bereits zwischen Monat 12 und Monat 18. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 betrug 64,3% in der SOT-R-Chemo-Kohorte und 70,1% in der HCT-Kohorte.</p> <p>In der Studie EBV-CTL-201 sind in der SOT-R-Kohorte 1 (17%) und in der HCT-Kohorte 5 (36%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde von den 6 Personen 1 Person vorzeitig aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung zensiert. Basierend auf den</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kaplan-Meier-Kurven erfolgte ein relevanter Teil der Zensierungen in der HCT-Kohorte vorzeitig, vor Erreichen des Monats 24, und teilweise vor Monat 6. Mangels Zensierungsgründen ist unklar, weshalb diese Personen vorzeitig zensiert wurden. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer in der HCT-Kohorte zu Monat 12 betrug 61,5% und in der SOT-R-Chemo-Kohorte zu Monat 12 und Monat 24 jeweils 83,3%. Aufgrund der zum Teil kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer und fehlender Angaben zu Zensierungsgründen sind die Daten zum Gesamtüberleben mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.</p> <p>Das mediane Überleben wurde in beiden Studien nicht erreicht.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Therapieansprechen</b></p> <p>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.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Gesamtansprechen</i></p> <p>In der Studie ALLELE wird das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation mit LYRIC-Erweiterung (<i>Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria</i>)</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Subgruppen betrug die Ansprechrate 50,0% bei Pat. nach HSZT und 51,7% nach Transplantation solider Organe.</p>	<p>beurteilt. Dabei werden die lokal durchgeführten Bildgebenden Untersuchungen (PET-/CT und MRI) an den zentralen „radiology vendor“ geschickt und verblindet hinsichtlich des Ansprechens bewertet, während die Bewertungen des Prüfarztes als Grundlage für klinische Entscheidungen herangezogen werden. Eine zusätzliche unabhängige radiologische Bewertung sowie eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA) war a priori vorgesehen.</p> <p>In der Studie EBV-CTL-201 wurde das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für EBV-assoziierte Lymphome bewertet und basierte auf der Einstufung durch das Prüfpersonal. Nach Protokollamendment im Mai 2018 erfolgte eine Aktualisierung der Lugano-Kriterien um die LYRIC-Modifikation. In dieser Studie erfolgte post-hoc eine zusätzliche Bewertung durch ein IORA auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.</p> <p>In beiden Studien wurde das Gesamtansprechen wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Gesamtansprechen“ ist definiert als der Anteil der Testpersonen mit kompletter Remission (CR) oder partieller Remission (PR) nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 2 (Studie ALLELE) bzw. 4 (Studie CTL-201) verschiedenen HLA</li> </ul>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Restriktionen. Personen ohne Response oder valide Krankheitsbewertung werden in Studie EBV-CTL-201 als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Studie ALLELE erreichten in der SOT-Kohorte 9 (56%; zentrale Bewertung) bzw. 7 (44%; Bewertung durch das Prüfpersonal) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR. In der HCT-Kohorte erreichten 7 (50%) Patientinnen und Patienten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal eine CR oder PR.</p> <p>In der Studie EBV-CTL-201 erreichten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal 5 (83%; SOT-R-Kohorte) bzw. 7 (50%; HCT-Kohorte) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtansprechens erfolgt in beiden Studien jedoch 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 wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Die Gesamtansprechrage wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p> <p><i>Transplantatverlust/Abstoßungsreaktion</i></p> <p>In der Studie ALLELE wurde die Rate des Transplantatverlusts sowie die Rate der Patientinnen und Patienten mit Organabstoßung in der SOT-Kohorte ausgewertet, wobei Verlust dabei definiert ist als Entfernung des Allo-Transplantats, Wiederaufnahme der Nierenersatztherapie (Niere), Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems (Herz), dem Bedarf einer mechanischen Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenerierung (Lunge), Re-Transplantation (jegliches Organ) oder die Aufnahme auf eine Transplantationsliste. Die Abstoßungsereignisse sind nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat definiert und sowohl die Häufigkeit als auch der Anteil der SOT-Patientinnen und -Patienten mit Abstoßungsstatus (keine Abstoßung, vorhandene Abstoßung inkl. Grad oder Organverlust) wurden nach Organ angegeben.</p> <p>In der Studie EBV-CTL-201 ist die Rate des Transplantatverlust definiert als der Anteil der Personen der SOT-Kohorte für die während der Studie im eCRF für den Organ-Allotransplantatstatus ein Transplantatverlust</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>angegeben ist. Die Häufigkeit und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Organabstoßung (vorhandene Abstoßung oder Organverlust) werden nach Organ und schlimmstem Grad für jedes Organ angegeben.</p> <p>In der vorliegenden Operationalisierung wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für die Studie ALLELE liegen für 11 (69 %) Patientinnen und Patienten Angaben zum Status des Organtransplantats nach Baseline vor. Es ereignete sich eine Abstoßungsreaktion vom Grad 3 bei einem Patienten mit einem Nierentransplantat, die bereits zum Zeitpunkt des Screenings bestand. Zudem ist eine Abstoßungsreaktion vom Grad 1 bei einem Patienten mit einem Herztransplantat beschrieben. Nach Behandlungsbeginn traten keine Transplantatverluste auf.</p> <p>In der Studie EBV-CTL-201 sind weder Abstoßungsreaktionen noch Transplantatverluste aufgetreten.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p>



Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70%. Die Daten zum EQ-5D-VAS werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p> <p>Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2.            Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden nicht erhoben.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 mit dem Lymphom-spezifischen Fragebogen <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)</i> an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70 %. Die Daten zum FACT-Lym werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>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.</p> <p>Relevant ist das Auftreten eines „Tumor Flare“-Phänomens. Darunter zeigen sich Symptome einer Progression der PTLD, verursacht durch lokale und allgemeine Immunreaktion.</p> <p>Die Nebenwirkungen sind durch symptomatische Maßnahmen gut beherrschbar. Irreversible LangzeitNebenwirkungen sind bisher nicht beobachtet worden.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In beiden Studien wurden die UE vollumfänglich bis 30 Tage nach der letzten Tabelecleucel-Dosis oder bis zur Aufnahme einer nicht im Protokoll vorgesehenen, gegen die EBV+PTLD gerichteten, Folgetherapie erhoben. Anschließend wurden UE erfasst, die vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt wurden.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung präsentiert der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie ALLELE wurden die Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen, wie z. B. „Pneumonie“, ebenfalls als UE klassifiziert. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. In Anbetracht der Erhebung der UE und der vorliegenden Ergebnisse ist davon auszugehen, dass UE, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zurückzuführen sind, im relevanten Umfang in den Ergebnissen zu den UE enthalten sind.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Sicherheitsanalysen unter Ausschluss des <i>Preferred Term</i> „Krankheitsprogression“ vorgelegt. Im Vergleich zur Nutzenbewertung ergeben sich dadurch nur geringfügige Veränderungen bei jeglichen UE, den schweren und schwerwiegenden UE.</p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat mindestens ein UE im Verlauf der jeweiligen Studie auf.</p> <p>Schwere UE traten bei 63% bis 86% und schwerwiegende UE bei 50% bis 83% der Patientinnen und Patienten, abhängig von Studie und Kohorte, auf. Am häufigsten wurden mit jeweils bis zu 50% „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet.</p> <p>Es zeigten sich dahingehend keine relevanten Unterschiede zwischen der SOT-R-Chemo und HCT-Kohorte.</p> <p>Nur in der Studie ALLELE trat 1 (7%) Abbruch aufgrund von UE auf.</p>

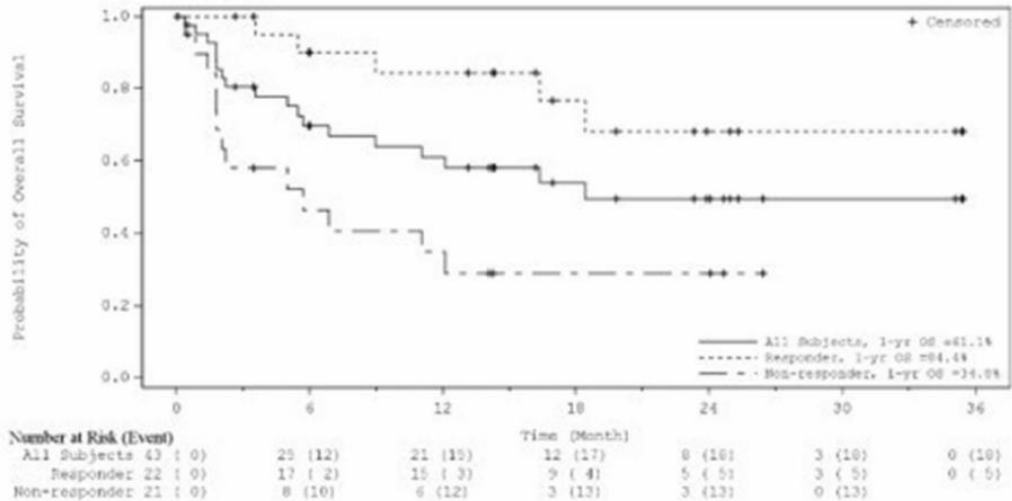
Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Ansprechen werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird daher lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Tabelecleucel wird als Monotherapie gegeben. Regelungen zur Berücksichtigung von Kombinationstherapien sind hier nicht zutreffend.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet</u></p> <p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die PTLD ist eine sehr seltene, hämatoonkologische Erkrankung mit großem, ungedecktem, medizinischem Bedarf speziell für Pat. bei denen eine Standardbehandlung (CD20-Ak, Reduktion IS, DLI) nicht wirksam ist. Die derzeitige Behandlung ist komplex, z.T. auch sehr risikoreich (DLI, CTX) aufgrund der jeweiligen Vorerkrankungen der Betroffenen, die bereits eine Organ- oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich gemacht hat.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>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.</p> <p><b>Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Tabelecleucel, Responder vs Non-Responder [7]</b></p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, Studie ALLELE sowie Daten aus der Expanded-Access Studie EBV-CTL-201 zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p> <p>Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie ALLELE und der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ATA129-RS002 dar.</p> <p>Insbesondere aufgrund von erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b>Figure: Kaplan–Meier plot of survival in pts with EBV* PTLD following HCT or SOT receiving ta (all pts and responders vs non-responders per IORA)</b></p>  <p>Diese Auswertung betont die Relevanz des Erreichens einer Remission. Voraussetzung für ein kuratives Konzept ist das Erreichen einer kompletten Remission.</p>	<p>Confoundern sowie fehlender Werte bei einigen Confoundern kann nicht von einer Strukturgleichheit der Studienpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>Weder der Effektschätzer des naiven noch die der PS-gewichteten indirekten Vergleiche weisen zudem auf Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass der beobachtete Unterschied nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>Nebenwirkungen zellulärer Immuntherapien wie Zytokinfreisetzungssyndrom oder Neurotoxizität traten nicht auf.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieformen</u></p> <p>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.</p> <p>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]. Diese Daten unterstützen Einschluss in klinische Studien, wenn immer möglich.</p>	

## Literaturverzeichnis

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 PTLD-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 PTLD 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+ PTLD) 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)



**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tabelecleucel**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 28. August 2023  
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Friedetzky

Frau Dr. Valenti

Herr Dr. Hilf

Herr Dr. Schwenke

Frau Meyke (Dolmetscher)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trappe

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben wieder Anhörungsmontag und beginnen mit Tabelecleucel, Anwendungsgebiet EBV-positive Posttransplantationserkrankung, ein Orphan, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V und als Verband der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre Pharma GmbH müssten anwesend sein: Frau Dr. Friedetzky, Frau Dr. Valenti, Herr Dr. Hilf und Herr Dr. Schwenke sowie Frau Meyke und Herr Voigt als Dolmetscher, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Trappe. Dann frage ich einmal: Herr Professor Dr. Dreger, sind Sie da? Wir haben von Ihnen keine Offenlegungserklärung, Sie haben auch keine Einwahldaten abgefordert. – Nein, er fehlt. Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Frau Professor Dr. Maecker-Kolhoff sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht die Einführung?

**Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Hilf, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich im Namen der Pierre Fabre Pharma GmbH für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Ihre Fragen beantworten wir gerne. Für Pierre Fabre sind heute anwesend: Frau Dr. Anke Friedetzki, Senior Director Medical Affairs Europe, Atara Biotherapeutics. Frau Dr. Friedetzki wird Ihre Fragen zu den klinischen Studien beantworten. Dann haben wir Frau Dr. Roberta Valenti, Global Medical Director Oncology von Pierre Fabre. Frau Dr. Valenti wird vor allen Dingen Ihre Fragen zu den Themen Versorgung und Qualität beantworten. Herr Dr. Carsten Schwenke von der Firma SCO:SSiS, beantwortet die statistischen Fragestellungen. Mein Name ist Christof Hilf. Ich leite den Bereich Marktzugang und Erstattung bei Pierre Fabre in der Region Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Wir sprechen heute über Tabelecleucel, Markenname Eballo. Tabelecleucel ist zugelassen zur Monotherapie der rezidivierten und refraktären Epstein-Barr-Virus-positiven posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankung, kurz PTLN, für erwachsene und pädiatrische Patienten ab zwei Jahren, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Tabelecleucel handelt es sich um eine somatische Zelltherapie, keine Gentherapie. Mit sieben bis 30 Patienten in Deutschland ist ein refraktäres oder rezidiviertes Posttransplantationslymphom eine sehr seltene Erkrankung. Nur wenige der pädiatrischen und erwachsenen Patienten entwickeln unmittelbar oder längere Zeit nach der Transplantation ein Lymphom. Diese Patienten werden bei Erstdiagnose mit einer reduzierten Immunsuppression, Rituximab und Chemotherapie allein, nacheinander oder in Kombination behandelt.

Nach einer Stammzelltransplantation wird eine Chemotherapie wegen ihrer geringen Wirksamkeit, der schlechten Verträglichkeit und der Gefahr von Komplikationen häufig vermieden. Das gilt insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Erstlinientherapie des PTLD ist in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt worden, sodass ein Großteil der Patienten mit vorangegangener Transplantation solider Organe auf eine sequenzielle primäre Therapie mit Rituximab und Chemotherapie anspricht. Dennoch überleben über 30 Prozent der Patienten die ersten zwei Jahre nach der Diagnosestellung nicht. Bei Patienten mit vorangegangener Stammzelltransplantation versagt die Erstlinientherapie in bis zu 50 Prozent der Fälle, was zu extrem kurzen Überlebenszeiten führt. Für die nächste Therapielinie nach Rituximab und Chemotherapie wurden bisher unterschiedliche Therapieprotokolle eingesetzt, die in der Regel keine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Therapie des PTLD besitzen.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien liegen nur wenige Daten vor. Ähnlich sieht es für die neueren Therapieoptionen der zytotoxischen T-Lymphozyten aus. Diese können bisher nur gelegentlich im individuellen Heilversuch eingesetzt werden. Wegen der sehr geringen Patientenzahlen liegen weder für die genannten patientenindividuell eingesetzten Therapien noch für das zu bewertende Arzneimittel randomisierte und kontrollierte Studien vor.

Vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die sehr schwierige Versorgungssituation der Patienten mit rezidivierender und refraktärer PTLD ist es richtig zu sehen, dass Tabelecleucel die erste potenziell lebensverlängernde Zelltherapie zur Verfügung stellt, die in dieser Indikation arzneimittelrechtlich zugelassen ist, dass die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie mit Tabelecleucel durch klinische Studien an 257 Patienten und im Härtefallprogramm an 178 Patienten nachgewiesen wurden. Tabelecleucel kann in standardisierter und qualitätsgesicherter Form in kürzester Zeit für pädiatrische und erwachsene Patienten zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt besteht hierin der relevante Zusatznutzen von Tabelecleucel. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, an Herrn Wörmann, Herrn Trappe und Frau Maecker-Kolhoff. Wir sehen, dass in der Nutzenbewertung wie auch im EPAR nur ein Teil von Patientinnen und Patienten nach vorangegangenen soliden Organtransplantationen, also die SOT-Kohorte, betrachtet wird, die eine Vorbehandlung mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben. Nach der Zulassung dürfen aber auch Patientinnen und Patienten mit Tabelecleucel in den Fällen behandelt werden, in denen eine Vorbehandlung keine Chemotherapie umfasst hat, da diese als ungeeignet erachtet wird. Deshalb meine Fragen: In welchen Fällen wird eine Chemotherapie in dieser Therapiesituation in der Praxis als ungeeignet erachtet? Welche Relevanz hat diese Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Tabelecleucel? Das ist wichtig, um das einordnen und quantifizieren zu können. Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich mache nur eine kurze Einführung, Herr Hecken. Das ist genau der Punkt, um den es geht. Wir haben den Eindruck, dass es mindestens so wichtig ist, die richtigen Patienten auszusuchen, als die Therapie hinterher durchzuführen. Wir kommen sicher noch zu den Nebenwirkungen – das ist immer ein kritisches Thema –, aber hier erscheint es uns vor allem entscheidend, dass diejenigen, die die Therapie für den Patienten und potenziell auch für dieses Präparat aussuchen, wirklich Erfahrung mit der Erkrankung haben. Deshalb meine kurze Einführung, auch damit die Leute eingeordnet werden. Frau Maecker-Kolhoff ist hier für die DAG-HSZT aufgeführt, aber eigentlich ist sie die Pädiaterin in Deutschland, die sich mit dem Krankheitsbild beschäftigt und deshalb hier vor allem für die Pädiater steht. Sie hat gerade eine eigene Studie mit adoptiver Immuntherapie publiziert. Der auf der Erwachsenenenseite dieselbe Kompetenz hat, ist Professor Trappe. Deshalb haben wir die beiden eingeladen. Ich weiß nicht, wer sich von ihnen als Erster aus den Löchern heraustraut, aber die beiden müssten jetzt ihre Fragen spezifisch beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der erste, der sich bewegt hat, war Herr Trappe. Bitte, Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Man muss unterscheiden. Patienten sind zum Beispiel ungeeignet, weil bestimmte Therapien einfach wirkungsfrei sind. Das wäre zum Beispiel Rituximab bei CD20-negativen PTLD. PTLD ist eine sehr breite Gruppe von Erkrankungen, histologisch sehr unterschiedlich. In der Regel sind es im Erwachsenenkontext klassische Lymphome, also sowohl B- als auch T-Zell-Lymphome. Rituximab funktioniert grundsätzlich nur für die zwar große, aber nicht exklusive Gruppe von CD20-positiven B-Zell-Lymphomen. Das heißt, für T-Zell-Lymphome wäre Rituximab keine Therapieform, die wirksam wäre.

Der zweite Aspekt ist: Wenn man auf die breite Chemotherapie geht, die im Erwachsenenkontext häufig CHOP-ähnliche Chemotherapie ist, dann sind das Patienten, für die diese Therapie zu toxisch ist. In der ersten Linie, also primär eingesetzt, sterben ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten an der Toxizität der Chemotherapie. Das heißt, es ist grundsätzlich, wenn man mit Chemo anfängt, eine schwierige Situation. Besonders toxisch ist es bei Patienten zum Beispiel nach Stammzelltransplantation, da ist die Toxizität möglicherweise höher, und bei Patienten, die viel Komorbidität mitbringen. Das heißt, es ist eine individuelle Abschätzung, wie hoch die Toxizität bei einem Patienten ist, wenn man primär Chemotherapie einsetzt. Aber grundsätzlich ist sie im Schnitt sehr hoch. Es gibt Subgruppen, für die sie exorbitant hoch ist.

Die nächste Frage ist die Wirksamkeit von klassischer Chemotherapie. Die ist in aller Regel gut, weshalb wir im Erwachsenenkontext häufig eine Sequenz mit Rituximab gefolgt von CHOP-ähnlicher Therapie vorschlagen. In der Sequenz ist sie im Übrigen auch besser verträglich, wenn die Patienten auf das Rituximab ansprechen. Aber es gibt Patienten, für die sie grundsätzlich wenig wirksam ist, und das sind in allererster Linie die stammzelltransplantierten Patienten. Da hat CHOP sowohl eine schlechte Verträglichkeit als auch eine schlechte Wirksamkeit. Es gibt Subgruppen, die sich über die Histologie definieren, es gibt Subgruppen, die sich über die Toxizität definieren, und es gibt individuelle Aspekte, die man berücksichtigen muss, wenn man sagt, man will Patienten irgendwie behandeln und es geht mit Rituximab und CHOP für bestimmte Gruppen nicht. Insofern macht es Sinn, für diese Patienten alternative Therapieformen vorzuhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Trappe. – Frau Professor Maecker-Kolhoff, bitte.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT):** Das Meiste wurde von Herrn Trappe gesagt. Ich schließe mich dem an, vielleicht noch mit der Besonderheit für den pädiatrischen Bereich, dass wir folgend auf Rituximab eher eine noch niedriger dosierte Chemotherapie – das ist eigentlich der Standard – bei den SOT-Patienten einsetzen, und das wird in der Regel von allen Patienten toleriert. Es gibt auch da immer Ausnahmen von Patienten, die schwerkrank sind oder überhaupt keine Therapie tolerieren. Aber das wären auch für mich die beiden Einsatzgebiete, also einmal diejenigen, die aufgrund von Toxizität keine Chemotherapie bzw. keine intensive Chemotherapie vertragen, und diejenigen, bei denen die primäre Therapie nicht wirksam ist. Ähnlich wie Herr Trappe sehe ich das Einsatzgebiet bei den Stammzelltransplantierten. Wir sind in der Pädiatrie extrem vorsichtig, Chemotherapie einzusetzen, weil das von der Toxizität häufig nicht vertragen wird und die Patienten dann nicht die Knochenmarkfunktionen haben, um nach einer Chemotherapie entsprechend zu regenerieren. Insofern würde ich da einen früheren Ansatzpunkt von der T-Zelltherapie, von der Immuntherapie sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Maecker-Kolhoff. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die sich so ausführlich geäußert haben. Es geht um die Frage mit der Chemotherapie als Vortherapie in dieser

Bewertungssituation, eigentlich nur um die Patienten, die eine solide Organtransplantation hatten, nicht um die Stammzelltransplantierten. Dazu haben Sie viel ausgeführt, dass es da besonders kritisch sei. Jetzt ist meine Frage: Können Sie vielleicht speziell zu dieser Subgruppe, also nach solider Transplantation, die keine Chemo bekommen hat, etwas sagen? Bei der anderen soll vorher keine Chemotherapie erfolgt sein.

Sie haben eben ausgeführt, allerdings, wie gesagt, immer mit Schwerpunkt auf die Stammzelltransplantierten, ob sich die Patienten, die diese Posttransplantationserkrankung nach soliden Transplantationen bekommen, bezüglich der Prognose unterscheiden, je nachdem, ob sie eine Chemotherapie erhalten oder nicht. Nach dem, was Sie ausgeführt haben, könnte man sich das vorstellen. Das wäre die zweite Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Trappe hat sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Wenn wir auf die organtransplantierten Patienten gehen, fange ich einmal mit der großen Gruppe der CD20-positiven B-Zell-Lymphom-Patienten an. Die würden wir in allererster Linie mit Rituximab-Monotherapie behandeln. Dann gibt es die Situation, dass sie ansprechen. Dann können sie entweder, wenn sie sehr gut ansprechen, mit der Monotherapie weitermachen, oder wenn sie nicht so gut ansprechen, aber grundsätzlich ansprechen, würden wir sie klassischerweise mit Chemotherapie, also CHOP-ähnlich, weiterbehandeln.

Ausnahmen gibt es dann, wenn die Patienten auf das Rituximab refraktär sind. Dann muss man sagen, hat die Chemotherapie in der Situation grundsätzlich eine gesteigerte Toxizität. Wenn man sich die Sequenzprotokolle anschaut, dann ist die Mortalität, also das Versterben durch Chemotherapie, bei Patienten, die angesprochen haben, in Studien so bei unter zehn Prozent. Wenn sie nicht ansprechen, steigt diese Toxizität, weil die Situation vergleichbar zur Primärtherapiesituation ist, also viel Lymphomlast, schlechter Allgemeinzustand. Dann steigt die Toxizität auf 20 bis 30 Prozent im Schnitt, also Mortalität. Das heißt, die Situation für die Rituximab-refraktären Patienten ist eine grundsätzlich sehr ungünstige.

Dann kommt der patientenindividuelle Zustand dazu. Es gibt auch da Patienten, denen es noch schlechter geht als anderen, sodass in dieser Mortalitätsrate viel Schwankungsbreite ist. Man muss dann gut überlegen, ob man Chemotherapie überhaupt einsetzen kann und wie der wahrscheinliche Nutzen-Risiko-Aspekt abgewogen wird. Das ist das eine, also gesteigerte Toxizität bei Rituximab-refraktären Patienten. Deshalb ist es gut, eine Alternative zu haben.

Das Zweite ist: Wenn man sich besondere Gruppen von Patienten anschaut, die nicht klassisch mit CHOP-ähnlicher Therapie behandelt werden, wie zum Beispiel primäre ZNS-Lymphom-Patienten, die brauchen eher eine Methotrexat-basierte Therapie. Das ist sehr stark von der Nierenfunktion abhängig. Es sind viele nierentransplantierte Patienten, die man in der SOT-Gruppe anschaut, weil das die meisten Transplantationen in Deutschland sind. Methotrexat verlangt eine gute Nierenfunktion. Da ist man sehr häufig an einem Punkt, an dem man sagen muss, das geht so nicht, und es ist nicht vertretbar, Chemotherapie einzusetzen, weil die Nierenfunktion dafür nicht ausreicht. Dann ist eine Alternative sicherlich etwas Sinnvolles. Das sind die Situationen, die mir als erstes einfallen. Ich weiß nicht, ob Sie noch konkretere Fragen haben, was die Prognose angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe zunächst noch Herrn Wörmann. Dann würde ich fragen, ob Frau Maecker-Kolhoff eine Ergänzung hat, danach Frau Müller und Frau Krumbiegel. Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine kurze Ergänzung meinerseits: Die Patienten, die wir in der Charité in den letzten Jahren bekommen haben, kamen fast alle von den Kardiologen, Zustand nach Herztransplantation. Da trifft das Argument von Herrn Trappe zu, dass die häufig eine erhebliche Toxizität haben, nicht aufgrund des ersetzten Herzens, sondern der vorbestehenden langjährigen Herzerkrankung, die andere Organe geschädigt hat, zum

Beispiel pulmonale Hypertonie oder andere Gefäße. Insofern gibt es eine Reihe von denen, auf die das Argument von Herrn Trappe so gut zutrifft, dass auch dort eine Toxizität die Chemotherapie verhindert oder verbietet. Insofern ist das zwar etwas anders aufgelegt als bei den Transplantierten, wo es um die Knochenmarktoxizität geht, aber alles, was Organtoxizität bedingen würde, würde auf die Herztransplantierten auch zutreffen. Das kann ich auf die Nierentransplantierten übertragen, die beidseitig, also komplett niereninsuffizient waren. Dann haben sie eine gesunde Niere, und da gibt es eine hohe Empfindlichkeit, was die Nierenfunktionen angeht. Nur als Bestätigung noch einmal der entscheidende Punkt am Anfang: Es geht um die Auswahl, aber es geht vor allem um die Toxizität der Therapie, ob das diesen Patienten aufgrund der vorbestehenden Erkrankung vor der Organtransplantation zumutbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Maecker-Kolhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT):** Ich wollte noch eine Besonderheit anfügen, die wir im pädiatrischen Setting häufig gesehen haben. Das sind die Patienten, die primär mit schweren Infektionen in die Therapie der PTLD hineingehen, zum Beispiel Patienten mit Befall des Gastrointestinaltrakts, die primär perforiert waren, operiert werden mussten. Da ist Rituximab in der Regel kein Problem, aber wenn sie dann nicht ansprechen, ist oftmals eine Chemotherapie nicht durchführbar. Das sind auch Patienten, die primär von der Immuntherapie profitieren würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das hat mir sehr weitergeholfen, weil für mich jetzt klar geworden ist, neben diesem Sonderfall Methotrexat bei ZNS-Befall Vorerkrankungen, die bei soliden Tumoren häufiger auftreten, die dann möglicherweise eine Chemotherapie unmöglich machen, dass es tatsächlich so ist, dass man erst einmal Rituximab probiert, weil es tendenziell weniger toxisch ist. Wenn die – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – dann ansprechen, benötigen sie keine Chemotherapie mehr. Das sind die mit einer vielleicht guten Prognose, die brauchen keine mehr. So habe ich Sie zumindest verstanden, Herr Trappe, ganz simpel. Entschuldigung, ich weiß, es ist hochkomplex, aber simplifiziert. Wenn Sie aber refraktär sind oder ein schlechtes Ansprechen zeigen, dann würden sie die Chemotherapie brauchen, haben aber eine hohe Toxizität unter Chemotherapie. So habe ich das verstanden.

Das heißt, in dieser Gruppe, die keine Chemotherapie erhalten hat, sind sowohl solche subsumiert, die ein gutes Ansprechen hatten, infolge dessen vermutlich auch eher eine gute Prognose, als auch solche, die schlecht ansprechen und dann aber tendenziell auf Chemotherapie – man probiert das, wenn es geht, manchmal geht es auch nicht – schlecht ansprechen würden und eine hohe Toxizität haben. Ich habe am Anfang von Ihnen, Herr Professor Trappe, eine Ingesamttodesrate – das bezieht sich auf Erwachsene – von 20 bis 30 Prozent unter Chemotherapie mitgenommen. Also, was ich mitgenommen habe, ist: Man kann nicht so einfach sagen, ob sie eine bessere oder schlechtere Prognose haben, und was ich vor allem mitgenommen habe, ist, dass eigentlich die Rolle der Chemotherapie, wenn Rituximab schon gegeben wurde, zwar wichtig ist, aber nicht mehr so standardmäßig infrage kommt, dass man sagen könnte, dann muss man in jedem Fall Chemotherapie geben und dass es eine hochkomplexe medizinische Entscheidung ist.

Vielleicht kann der pU noch etwas zu den Daten sagen, die ich mir im Leben nicht zutrauen würde, zu überprüfen, wenn das dokumentiert wurde. Von der FB Med ist gefordert worden, dass das dokumentiert wird. Dieser komplexe Entscheidungsweg, der sich aus Vorerkrankungen, Organbefall, Ansprechen auf die Primärtherapie und so weiter generiert, ist nichts, was ich mir denken kann, das man mit dem einfachen Ja/Nein abbilden kann. Aber bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, und vielleicht kann der pU noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Professor Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Frau Müller, das ist sicherlich komplex, aber Sie haben es ziemlich perfekt auf den Punkt gebracht. Das ist eine sehr gute Zusammenfassung, wie ich die Situation auch einschätze. Vielleicht noch ergänzend dazu: Die Daten, die wir aus unseren prospektiven Studien haben, sind von selektionierten Patienten. Das heißt, natürlich gab es in den Studien Einschlusskriterien und Mindestvoraussetzungen, weil das Studien waren, die grundsätzlich Chemotherapie geplant haben, zumindest für Subgruppen von Patienten. Das heißt, die Patienten, denen es von vornherein so schlecht ging, dass eine Chemotherapie unmöglich war, sind nicht in die Studien hineingekommen. Der Punkt mit dem Tabelecleucel ist in der Tat der, dass diese Therapie sehr viel besser, ähnlich gut wie Rituximab vertragen wird und damit für Patienten eine Option darstellt, denen man aus welchen Gründen auch immer Chemotherapie nicht geben will oder kann. Damit stellt es aus meiner Sicht eine Option dar.

Die Prognoseeinschätzung, die Sie für die Patienten gegeben haben, ist auch richtig. Diejenigen, die auf Rituximab gut ansprechen – man kann jetzt lange darüber reden, wie man „gut“ definiert –, können ohne Chemotherapie mit Rituximab alleine behandelt und geheilt werden. Die, die das nicht tun, haben eigentlich eine Notwendigkeit für Chemotherapie, sind aber bisweilen nicht in der Situation, dass man es ihnen wegen Toxizitätsaspekten oder Komorbiditätsaspekten geben kann oder darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Trappe. – Ich habe Sie nicht vergessen, Frau Krumbiegel, aber wir arbeiten noch die Frage von Frau Müller ab. – Jetzt Herr Wörmann und danach Frau Valenti vom pU. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die kurze Zusammenfassung von Frau Müller war länger als unsere Erklärung, aber sehr gut. Vielen Dank. Ein wichtiger Punkt ist hier der Faktor Patient. Die Patienten sind hochprofessionell und tief mit Ängsten belastet. Wenn einer eine Herztransplantation hatte, dann tut er alles, um sein Herz zu schützen. Wenn der auch nur eine Chemotherapieaufklärung liest, in der „kardiotoxisch“ steht, selbst wenn es das neue Herz nicht betreffen würde, dann ist das ein Faktor, der bei diesem Patienten kaum zu überwinden ist. Ich wollte nur sagen, die Patienten haben eine extrem lange Geschichte und das macht es noch komplexer, und eine Ja-Nein-Entscheidung ist, wie Sie es angedeutet haben, fast nicht möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Valenti, bitte. – Ich höre nichts.

(Herr Voigt, Dolmetscher: Leider hören wir auch nichts, Offenbar ist Frau Dr. Valenti noch gemutet. Vielleicht kann man ihr noch etwas Zeit geben.)

**Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Ich springe einmal kurz ein, bis die technischen Probleme gelöst sind. Ich denke, was Frau Valenti sagen wollte, ist, dass innerhalb der Studien und des Labels berücksichtigt wird, was von den Klinikern erwähnt wurde. Es liegt letztendlich in der Entscheidung des Klinikers, seinen Patienten dahin gehend zu beurteilen, ob er eine Chemotherapie tolerieren würde, ja oder nein, ob diese angewendet wird, bevor eine Immuntherapie in Betracht gezogen wird. Die Subgruppen in der ALLELE-Studie reflektieren das auch. Die Dokumentation, welche nicht chemoeligible waren, ist vielleicht nicht komplett gelaufen. Aber letztendlich ist es wirklich die Entscheidung der Kliniker, und wir haben dazu viele Gespräche geführt. Insofern: Ja, das können wir so bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich warte noch eine Sekunde, ob Frau Dr. Valenti eine Ergänzung hat. – Nein. Dann würde ich jetzt Frau Krumbiegel mit der Frage drannehmen. Wenn die technischen Probleme beseitigt sind, kann Frau Valenti noch ergänzen. – Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Krumbiegel:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben auch eine Frage zu dieser Studie ALLELE, und zwar gab es da 13 Patientinnen aus dieser SOT-Kohorte, die nicht berücksichtigt werden konnten. Hier haben wir uns die Frage gestellt, ob es Informationen



dazu gibt, ob bei diesen 13 Personen eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie vorlag. Das konnten wir so der Nutzenbewertung nicht entnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Krumbiegel. – Wer macht das, Herr Schwenke? – Nein, Frau Dr. Friedetzky.

**Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Ja. Es ist in der Tat so, dass diese 13 Patienten nicht für Chemotherapie als geeignet gesehen wurden und deshalb nur mit Rituximab vorbehandelt worden waren und nicht mit Rituximab plus Chemotherapie. Deshalb haben wir genau diese Subgruppen. Leider haben wir keine genauen Gründe erhoben, aber daraus gelernt und werden das in Zukunft machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Krumbiegel, haben Sie eine Nachfrage oder andere Fragen?

**Frau Krumbiegel:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Experten, und zwar interessiert mich, wie Sie das kurative Potenzial einschätzen, da sich offenbar ein Plateau abzuzeichnen scheint.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön, Frau Holtkamp. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Trappe, bitte.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Das kurative Potenzial hängt sehr stark von der Selektion der Patienten ab. Wir haben in den ersten Erstlinientherapiestudien auch Plateaus erreicht. Ich denke, dass wir mit den Sequenzprotokollen ungefähr 70 Prozent der Patienten tatsächlich heilen können. Die Nachbeobachtungsdauer in der ALLELE-Studie ist relativ kurz. Das heißt, wir schauen dort auf eine Nachbeobachtungsdauer irgendwo in der Größenordnung von einem Jahr. Die Patientenkohorte, die dort betrachtet wird, ist aber eine, die normalerweise eine extrem schlechte Prognose hat und eigentlich sehr schnell progredient ist oder wieder rezidiert. Wenn man sich die Erwartung anschaut, die man an dieses Kollektiv hätte, würde ich denken, dass eigentlich mehr als 50 Prozent innerhalb von drei bis sechs Monaten hätten progredient sein oder versterben müssen. Das sieht man in diesen Kurven nicht. Da sieht man eher deutlich mehr Patienten, die in Remission sind. Das ist grundsätzlich ein sehr gutes Outcome, das suggeriert, dass da tatsächlich ein Plateau erreicht werden wird. Wie hoch das ist, dazu will ich mich nicht äußern. Ich denke, dafür braucht man etwas mehr Nachbeobachtung, aber wahrscheinlich ist es für einen Teil der Patienten ein kurativer Therapieansatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Ganz kurz dazu aus der ALLELE-Studie: Wir sehen, dass das mediane Überleben mit über 18 Monaten erreicht ist und auf der anderen Seite beim 24-Monatszeitpunkt über 60 Prozent der Patienten noch am Leben sind. Das heißt, dass die Überlebenszeit schon relativ lang ist. Aber wie schon gesagt, die Gesamtbeobachtungszeit – Die Studie läuft noch. Es werden noch neue Daten kommen. Dann wird man sicherlich noch mehr erfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Dazu eine Nachfrage: Wann erwarten Sie neuere Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Mit der EMA ist abgesprochen, dass der finale Studienreport Ende 2027 abgegeben werden soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fischer von der FB Med.

**Herr Fischer:** Dazu wollte ich auch kurz rückfragen. Zum einen: Nach unserer Information werden noch Patienten rekrutiert. Stimmt das so für die Studie, sie ist quasi noch rekrutierend? – Okay, danke.

Das Zweite geht in dieselbe Richtung. Da es sich um eine noch laufende Studie handelt, ist das Gesamtüberleben mit etwas Unsicherheit behaftet. In den Ergebnissen sind viele vorzeitige Zensierungen aufgetreten. Bei der noch laufenden ALLELE ist das, wie wir gerade gehört haben, mehrheitlich auf den Interimsdatenschnitt zurückzuführen. Dagegen ist dies in der Studie EBV CTL 201 bereits abgeschlossen, und die Nachbeobachtung für das OS war hier für 24 Monate geplant. In den Stellungnahmen haben Sie ausgeführt, dass mehrheitlich Zensierungen zum Zeitpunkt des Studienendes angegeben wurden. Aber viele Patienten wurden kürzer als die 24 Monate nachbeobachtet, sodass wir uns die Frage stellen: Wurde die Studie vorzeitig gestoppt und deshalb die Patienten nicht so lange nachbeobachtet? Oder aus welchen Gründen wurden die Patienten dann letztendlich zensiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Friedetzky.

**Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Ja, das ist in der Tat wahr. Es gab einige Zensierungen vorab. Zum einen waren acht der Patienten verstorben, aber es gibt auch Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, damit lost to follow up sind. Wir haben drei Patienten, die den Consent zurückgezogen haben, und wir haben andere Gründe, wobei diese anderen Gründe im Prüfbogen nicht weiter ausgeführt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Danke. Das ist immer etwas schwierig zu beurteilen, wenn die Daten nicht da sind. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen oder Wortmeldungen? – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage zu dem Nebenwirkungsspektrum. Es gilt, oder zumindest habe ich das bisher so wahrgenommen, als relativ gut verträglich. Mich wundert dann aber die hohe Abbruchquote. Wie erklären Sie sich das? Das ist eine Frage an die klinischen Experten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Keiner bewegt sich. Herr Professor Trappe hat mit dem Kopf geschüttelt, jetzt ist er dran. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ich kenne natürlich nicht den Abbruch dieser individuellen Patienten in dieser Studie. Aber was ich sagen kann, ist: Grundsätzlich sind Patienten in der refraktären Situation, wo man sich in der zweiten oder dritten Therapielinie befindet, schwerstkranke Patienten mit einer relativ hohen Tumorlast und vielen Problemen. Wir sehen immer wieder Patienten, die die Therapie abbrechen, weil die Wirkung nicht so ist, wie man sie erhofft hat. Das heißt, sie sind eigentlich gefühlt progredient und gehen dann – in Anführungsstrichen – „eher in eine palliative Therapielinie“. Das ist ein Grund für Abbruch. Ein Grund für Abbruch kann auch sein, dass es bezüglich des Organs Probleme gibt, dass ein Patient abbricht, weil er hervorragend anspricht und dann keine Therapie mehr wünscht. Das ist auch denkbar, aber wahrscheinlich nicht das Häufige. Wie gesagt, die Daten aus dieser Studie, warum die Patienten abgebrochen haben, kenne ich nicht. Aber das ist meine Erfahrung mit zwei Drittlinientherapie-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Friedetzky und Frau Dr. Valenti. Bitte schön.

**Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Danke schön. Recht herzlichen Dank auch, Herr Trappe. Im Prinzip ist es das, was ich auch erwähnen wollte. Man muss die Schwere der Erkrankungen in Betracht ziehen. Diese Patienten sind refraktär, teilweise extrem krank. Wir haben Patienten mit einem intermediären bis hohen Schweregrad mit einbezogen. Das heißt, wenn diese Patienten nicht ansprechen, ist es nicht unwahrscheinlich, dass in eine palliative Situation gegangen oder eventuell doch noch eine andere Therapie versucht wird. Insofern ist es im Kontext der Erkrankung zu sehen und nicht weiter ungewöhnlich für diese Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Valenti.

**Frau Dr. Valenti (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Ich hoffe, dass Sie mich jetzt hören können. – Ich wollte noch einmal über die zusätzliche Analyse sprechen, wo wir den Preferred Term of Disease Progression ausgeschlossen haben. Die Anzahl der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen ausgestiegen sind, ist fast null. Das heißt, die meisten Patienten sind nicht aufgrund der Toxizität ausgestiegen, sondern aufgrund der Progression der Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Fischer von der FB Med.

**Herr Fischer:** Noch eine Frage, weil vorhin angesprochen wurde, dass die Patientenselektion sehr komplex und nicht so einfach zu gewährleisten ist. Zur Studie ALLELE: Gemäß Protokoll war hinsichtlich des Einschlusses der Patientinnen und Patienten zunächst eine Bestandsprüfung vorgesehen und davon war dann dokumentiert, dass für 90 Personen geeignetes Tabelecleucel im Bestand war. Von diesen 90 Personen wurden aber 30 Personen nicht weiter gescreent und als Pre-Screening-Fehler deklariert und ausgeschlossen. Sie sind in der schriftlichen Stellungnahme bereits kurz darauf eingegangen und haben gesagt, dass 24 Personen andere klinische Gründe für die Nichtberücksichtigung in die Studie hatten. Der Term ist für uns etwas schwer zu greifen, und allgemein und konkret gesprochen: Ist für diese Personen davon auszugehen, dass der klinische Zustand eine Behandlung mit Tabelecleucel nicht mehr zugelassen hat, dass die Erkrankung vielleicht zu weit fortgeschritten ist bzw. sie zu mobil sind, oder wie ist das zu sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer kann vom pU dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Das ist hauptsächlich wieder der Kontext der Schwere der Erkrankung. Die Patienten sind teilweise extrem schnell progredient. Das heißt, in der Zeit, bevor das Screening angefangen wird oder auch während des Screenings können sich die Patienten so sehr verschlechtern haben, dass der Arzt in Entscheidung mit dem Patienten den Einschluss in die Studie zurückzieht oder der Patient eventuell von sich aus sagt, ich gehe palliativ. Es gibt diverse Gründe, aber es ist in erster Linie die rasche Progression dieser Patienten. Das sieht man auch, wenn man sich die medialen Überlebenszeiten von Patienten anschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Prof. Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Auf diesen Punkt möchte ich gerne kurz eingehen. Wir haben in den letzten Jahren immer wieder versucht, auch Zweitlinien-Therapie-Studien aufzulegen und Patienten in der rezidiven refraktären Situation irgendwie standardisiert zu behandeln. Das ist etwas, was außerordentlich schwer ist. Man kann das eigentlich nur mit einem unmittelbar verfügbaren Medikament. Das heißt, viele der früheren zellulären Therapieansätze in den letzten zehn Jahren, die es an einzelnen Einrichtungen immer mal wieder gab oder immer noch gibt, leiden darunter, dass die Schnelle der Verfügbarkeit ein sehr kritischer Punkt ist, weil die Patienten sonst den Zeitpunkt der Therapieinitiierung nicht mehr erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp und danach Herr Broicher.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine ergänzende Frage zu der Relation dieser neuen Substanz im Verhältnis zu den adoptiven T-Zellen personalisierter Art. Das hatte die Fachgesellschaft in Ihrer Stellungnahme kurz angerissen. Wie verhält sich das? Würde man das zum Beispiel bei den Patienten versuchen, die die Therapie aus anderen Gründen abgebrochen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beantworte das nicht, weil das die Studie von Frau Maecker-Kolhoff ist, die sie gerade im Juni publiziert hat. Deshalb geht die Frage leider nicht an ihr vorbei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Maecker-Kolhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT):** Ich glaube, das ist eine Frage, die letztlich offen ist; den direkten Vergleich von verschiedenen T-Zellprodukten gibt es so nicht. Ich glaube, wir wissen im Moment alle noch zu wenig, was die Mechanismen sind, warum einzelne Patienten auf die Therapie ansprechen oder nicht. Das ist zum einen Gegenstand der Forschung, zum anderen eröffnet es die Option, dass man sagt, es kann Sinn machen, dass jemand, der auf das eine T-Zellprodukt nicht anspricht, vielleicht auf das andere T-Zellprodukt anspricht. Beide Therapien sind verfügbar, und wie der Stellenwert dieser beiden Therapien im Vergleich ist, ist im Moment aus meiner Sicht noch unklar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Maecker-Kolhoff. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Broicher, KBV.

**Herr Broicher:** Ich wollte einmal auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen und die Kliniker fragen, für wie aussagekräftig sie diesen Vergleich halten und ob es sinnvoll ist, SOT- und HCT-Patienten gepoolt zu analysieren, wie das in diesem Vergleich durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Maecker-Kolhoff, bitte.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT):** Tatsächlich ist die Erkrankung der PTLD an sich bei Stammzelltransplantation und SOT von der Entstehung etwas unterschiedlich, auch die Ansprechraten. Das ist natürlich schwierig, aber auf der anderen Seite ist dieses Feld insgesamt dadurch problematisch, dass es wenige Patienten gibt. Um insbesondere die Nebenwirkungen so einer neuen Therapie zu evaluieren, ist es sicherlich gerechtfertigt, diese Patienten gepoolt zu analysieren, wobei jede Patientengruppe noch spezielle Probleme hat. Das sind bei der Stammzelltransplantation mehr die GVHD, bei der Organtransplantation mehr die Transplantations- oder Transplantatfunktionsverluste. Aber grundsätzlich halte ich es für gerechtfertigt, dass man die beiden Patienten in einer initialen Analyse erst einmal gemeinsam analysiert und hinterher in Untergruppen weiteranalysiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Herr Prof. Trappe. Hacken dran?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ja. Das ist eine extrem seltene Erkrankung. Man kommt an einem Pooling der Patientengruppen nicht vorbei, um eine Statistik betreiben zu können, die auch etwas aussagt. Man kann anschließend in Subgruppen gehen, aber gerade bei Toxizitätsaspekten ist ein Pooling sinnvoll, bei Ansprechraten sollte man es eher getrennt auswerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nichts Weiteres. Hypothesengenerierend, aber nicht beweisend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Broicher, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Broicher:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte letzte Frage, weil wir schon über die Zeit sind.

**Frau Dr. Müller:** Nur dazu noch eine Nachfrage: Ich habe Sie jetzt doch so verstanden, dass Sie bezüglich der Efficacy – – Uns geht es ums Gesamtüberleben, da ist der indirekte Vergleich gerechnet worden. Von der Safety will ich jetzt nicht so viel sagen. Es wäre wünschenswert, die soliden Transplantationen und die Stammzelltransplantationen getrennt auszuwerten, dass nur die Fallzahlen so klein sind, dass es in der Praxis schwierig ist, weil dann unter Umständen nichts herauskommt, weil die Fallzahlen so klein sind. Habe ich Sie da richtig oder falsch verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Richtig. – Herr Professor Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ich denke, da haben Sie mich genau richtig verstanden. Aufgrund der Fallzahl sollte man die subsumierende Betrachtung zumindest haben. Aber SOT- und HCT- oder SCT-Kontexte sind sehr unterschiedlich, und die Prognose der Patienten ist es an sich auch. Das sind zwei, denke ich, sehr unterschiedliche Formen von PTLD. Die sollte man eigentlich getrennt anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Maecker-Kolhoff, sehen Sie das auch so? – Okay. Herr Wörmann? – Daumen hoch. Frau Maecker-Kolhoff nickt. Das protokollieren wir. – Dann gebe ich jetzt Herrn Hilf die Möglichkeit – ich vermute, Sie machen das –, die letzte gute Dreiviertelstunde zusammenzufassen oder eine Schlussbewertung abzugeben.

**Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die interessante Diskussion. Es sind viele wichtige Aspekte der Therapie des PTLD mit Tabelecleucel diskutiert und erklärt worden, zum Beispiel die bisherige Versorgungspraxis, die Sicherheit, die auch in dem Zusammenhang steht, die Abbruchrate, die Studiendaten insgesamt, dann das wichtige Thema kuratives Potenzial – es laufen noch Studien –, die Nebenwirkungen generell, der indirekte Vergleich. Ich hoffe, dass wir zumindest die meisten Ihrer Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantworten konnten. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Durchführung klinischer Studien und erst recht die Durchführung vergleichender klinischer Studien bei sehr seltenen Erkrankungen eine große Herausforderung darstellt. Das zeigt sich auch im Falle von Tabelecleucel. Dementsprechend weisen wir noch einmal darauf hin, dass mit Tabelecleucel die erste arzneimittlerrechtlich zugelassene Therapieoption für die Therapie des PTLD zur Verfügung steht und das aus unserer Sicht mit akzeptablem Sicherheitsprofil. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf. Herzlichen Dank an unsere drei Kliniker für die Beantwortung der Fragen und natürlich auch an die Vertreter des pU. Danke an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr