



Tabelekleucel vid Epstein-Barr virus-positiv post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom (EBV + PTLD) – andra linjen efter rituximab

Tidig bedömningsrapport 2022-05-23

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tabelekleucel, <i>alias</i> tab-cel, EBV-CTLs, ATA-129
Nyhetsbeskrivning	Första allogena T-cellsimmunoterapi mot Epstein-Barr Virus (EBV)-associerad post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) efter solid organtransplantation (SOT) eller hematopoetisk celltransplantation (HCT).
Klassificering	ATC-kod: L ATMP <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Atara Biotherapeutics och Pierre Fabre.
Indikation, förväntad	En allogen T-cellsimmunoterapi vid EBV-associerad PTLD efter SOT eller HCT, där behandling med rituximab eller rituximab i kombination med kemoterapi inte har varit framgångsrik.
Verkningsmekanism	Tabelekleucel är en cellterapi som baseras på cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) från friska individer som är immuna mot EBV. Cellerna expanderas och lagras för framtida användning ("off-the-shelf"). Dessa T-celler känner igen och förstör EBV-infekterade celler hos transplantationsmottagaren.
Dosering, förväntad	Tabelekleucel administreras 2 x 10 ⁶ celler/kg dag 1, 8 och 15 varje 35-dagars cykel. Ytterligare behandlingscykler kan ges. Behandlingen avbryts vid maximal respons, allvarliga biverkningar eller behandlingssvikt med upp till 4 olika HLA-restriktioner.
Administreringsätt	Tabelekleucel är en "off-the-shelf" allogen T-cells immunoterapi som ges till en delvis HLA-matchad givare. Cellerna administreras intravenöst.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-11 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-Q3/4 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Hematologi och onkologi. Certifiering förefaller ej behövas enl företaget (pipelinemöte Pierre Fabre 2022-03-29).
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Behandlingskostnaden för CAR-T är lite drygt 3 miljoner kr per behandling. Då tabelekleucel är en "off-the-shelf"-produkt skulle det kunna innebära en lägre kostnad men som kan vägas upp av fler behandlingscykler.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Behandlingen förutsätter att EBV och PTLD bekräftas med biopsi.
Annan påverkan	Denna behandling borde kunna ges inom befintlig organisation.



ATMP	
Särskilda krav för behandling	Behandlingen förutsätter att det finns tabelekleucel från en delvis HLA-matchad givare. Beredskap för allergiska reaktioner och cytokinstorm (cytokine release syndrom; CRS) ska finnas.
Teknik och hantering	Ett centrallager med celler kommer att finnas i Tyskland. Cellerna förvaras där i en kryofrys och levereras i kryokärl. Oklart i dagsläget (2022-03-15) hur cellerna ska förvaras på vårdenhet eller om de ges tämligen omgående. Beställningar kommer att göras via en portal. Cellerna ges intravenöst under en kortare tidsperiod, två timmar har nämnts [1]. Enligt pipelinemöte med företaget (Pierre Fabre, 2022-03-29), så anges infusion 5–10 minuter med 2 timmars monitorering.
Sjukdomen	
Förekomst	EBV+PTLD som inte svarar på rituximab är ovanligt. Maximalt 10–15 patienter per år i Sverige skulle kunna bli aktuella för denna typ av behandling [2].
Sjukdomens svårighetsgrad	Hos patienter med EBV+ PTLD efter HCT, är medianöverlevnaden (OS) efter utebliven effekt av rituximab cirka två månader. Hos patienter med EBV+PTLD efter SOT som får återfall efter rituximab-behandling och inte svarar på eller inte får kemoterapi är OS cirka tre månader [3]. Ett- och tvåårsöverlevnad hos patienter med högrisk-EBV+PTLD efter SOT är 36 procent respektive 0 procent [4].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> För patienter med EBV positiv PTLD som sviktat på behandling med rituximab finns för närvarande ingen behandling.

Vetenskaplig dokumentation

	NCT03394365, ALLELE [5, 6]	NCT00002663 [7], NCT01498484 [8] och NCT02822495 [9]. Ett konferensabstrakt tar upp poolade data från dessa tre studier [3].	NCT00002663 [7] och NCT01498484 [10] En artikel presenterar data från båda studierna [10].
Typ av studie	Fas III, öppen, multicenterstudie	Fas I/II och fas II-studier	öppna, fas I/II-studier
Status	Pågående	NCT00002663 och NCT01498484 avslutad NCT02822495 expanded access protocol	Avslutade
Antal patienter	66 planeras (för 38 patienter föreligger resultat)	76 (26 SOT, 50 HCT)	46 (13 SOT, 33 HCT)
Patientpopulation Inklusion, urval	Biopsibekräftad EBV+PTLD efter SOT eller HCT Terapisvikt efter rituximab eller rituximab i kombination med kemoterapi.	Biopsibekräftad EBV-antigenpositiv lymfoproliferativ sjukdom, lymfom eller annan EBV-malignitet	Biopsibekräftad EBV-antigenpositiv lymfoproliferativ sjukdom, lymfom eller annan EBV-malignitet
Exklusion, urval	Burkitts lymfom, Hodgkins lymfom, T-cells- lymfom, högdos kortikosteroidbehandling, metotrexatbehandling, GVHD grad 2 eller högre, behandling med checkpoint-hämmare, För HCT-kohorten: adenovirus viremi, graviditet, amning	– GVHD eller autoimmun sjukdom – Svår komorbiditet – Graviditet (inte för NCT00002663)	– Svår komorbiditet – Graviditet (inte för NCT00002663)
Interventions- behandling	Tabelekleucel 2 x 10 ⁶ celler/kg tillförs intravenöst dag 1, 8 och 15 följt av 3 veckors observation för varje 35 dagars cykel. Behandlingen avbryts vid maximal respons, allvarliga biverkningar eller behandlingssvikt med upp till 2 olika HLA-restriktioner (SOT kohort) eller upp till 4 olika HLA-restriktioner (HCT kohort).	Tabelekleucel 1–2 x 10 ⁶ celler/kg tillförs intravenöst dag 1, 8 och 15 i 35-dagars behandlingscykler. Behandlingen avbryts vid maximal respons, allvarliga biverkningar eller behandlingssvikt med upp till 4 olika HLA-restriktioner	Tabelekleucel 1–2 x 10 ⁶ celler/kg tillförs som intravenös infusion dag 1, 8 och 15 följt av 3 veckors observation. En eller fler cykler gavs.
Jämförelsearm	saknas	saknas	saknas
Resultat Primär utfallsvariabel	Resultat från 38 patienter (studien pågår) Objektiv responskvot (ORR) innefattar komplett respons (CR) och partiell respons (PR) ORR 50 % (95% KI: 33,4–66,6) ORR hos SOT (n=24): 50 % (95% KI: 29,1–70,9 %) ORR hos HCT (n=14): 50 % (95% KI: 23,0–77,0 %)	ORR 63,2%	ORR (CR/PR) 64 %

<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Ettårsöverlevnad vid CR eller PR: 89,2% (95% KI: 63,1–97,2)</p> <p>Ettårsöverlevnad hos nonresponders: 32,4% (95% KI: 12,1–54,9)</p>	<p>Medianöverlevnad 54,6 månader (95% KI: 14,8–115 månader)</p> <p>Ettårsöverlevnad 65,8% (95 % KI: 53,6–75,5 %)</p> <p>Tvåårsöverlevnad 57,8% (95 % KI: 45,4–68,5 %)</p> <p>Ettårsöverlevnad vid CR eller PR: 91,3% (78,4–96,6)</p> <p>Tvåårsöverlevnad vid CR eller PR: 86,2% (71,7–93,6)</p>	<p>Tvåårsöverlevnad hos SOT 54 %</p> <p>Tvåårsöverlevnad hos HCT 57 %</p>
<p>ATMP</p>	<p>CR 26,3%</p> <p>PR 23,7%</p> <p>Mediantid till svar (ORR) 1,1 månad. Uppgifter om totalöverlevnad (OS) och responsduration föreligger ej då studien pågår.</p>	<p>CR 42,1%</p> <p>PR 21,1%</p> <p>Tvåårsöverlevnad vid CR 86,2% (95% KI: 67,0–94,6 %)</p> <p>Tvåårsöverlevnad vid PR 86,5% (95% KI: 55,8–96,5)</p>	
<p>Säkerhet</p>	<p>Hos de 38 patienterna som redovisas i den preliminära rapporten noterades inga dödsfall relaterade till tabelekleucel. Behandlingen tolererades väl och varken "tumor flare"-reaktioner, cytokin release syndrom (CRS), organavstötning, eller bekräftade tecken på GvHD, infusionsreaktioner eller infektioner noterades.</p>	<p>Behandlingen tolererades väl utan bekräftade tecken på GvHD, CRS organavstötning eller neurologiska biverkningar.</p>	<p>Inga allvarliga biverkningar. Ett fall av grad ett GvHD i huden. Inga CRS rapporterades.</p>
<p>Fler än 180 PTLD-patienter har behandlats med tabelekleucel utan att nya säkerhetssignaler har noterats [11]. Studie NCT02822495 rekryterade både EBV+PTLD (n=26) och andra EBV-associerade (n=35) patienter. Tabelekleucel tolererades i allmänhet väl. De vanligaste behandlingsrelaterade allvarliga biverkningarna som rapporterades hos ≥ 5 % av alla patienter var sjukdomsprogress (16 %), pyrexia (8 %) och lunginflammation (7 %). Tre biverkningar som rör transplanterat-mot-värdsjukdom (GvHD) rapporterades hos patienter med tidigare allogen HCT [12].</p>			



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	I fas III-studien var medianåldern för de hittills rekryterade patienterna 52,9 år. Patienternas ålder var mellan 3,2 år och 81,5 år.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Enligt Citeline 2021-12-21 befinner sig inga ytterligare behandlingar i pipeline på indikationen EBV+PTLD och vår expertkontakt känner inte heller till någon studie på denna indikation [2].
Andra indikationer för läkemedlet	<p>En multikohort fas II-studie utvärderar sex patientpopulationer inom EBV+ immunbristassocierade lymfoproliferativa sjukdomar och andra EBV-drivna sjukdomar [9]. Data planeras att presenteras 2023 [11].</p> <p>En studie med tabelecleucel i kombination med pembrolizumab hos patienter med Epstein-Barr-virus-associerat nasofarynxkarcinom har avslutats (NCT03769467) [13].</p> <p>Det pågår olika studier på EBV-relaterade maligniteter.</p>
Övrigt	
Breakthrough Therapy Designation från FDA [11].	
Författare	
Författarna har lämnat jävsdeklaration.	
Alan Fotoohi PhD, Överläkare Klinisk Farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset	
Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none">1. Erik Arver, Pierre Fabre, personlig kontakt 15 mars 2022.2. Kristina Sonnevi, Hematolog och lymfomansvarig på Karolinska Universitetssjukhuset NKS, Personlig kontakt 21 januari 2022.3. Susan Prockop et al. Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. 63rd American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, 13 december 2021 [cited 2022-01-31]; Available from: https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper147226.html.4. Atara Biotherapeutics. Press release 2 januari 2018: Atara Biotherapeutics Announces Initiation of Two Phase 3 Clinical Studies to Evaluate Tabelecleucel in Patients with Rituximab-Refractory Epstein-Barr Virus Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (EBV+PTLD) [cited 2022-01-31]; Available from: https://investors.atarabio.com/news-events/press-releases/detail/104/atara-biotherapeutics-announces-initiation-of-two-phase-3	



5. Biospace. December 14, 2021: Atara Biotherapeutics Announces Positive Results from Pivotal Phase 3 Trial (ALLELE) of Tab-cel® at the 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. [cited 2022-01-31]; Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/atara-biotherapeutics-announces-positive-results-from-pivotal-phase-3-trial-allele-of-tab-cel-at-the-63rd-american-society-of-hematology-ash-annual-meeting/>.
6. Clinicaltrials.gov. NCT03394365 Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Participants With Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) After Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). 24 februari 2022 [cited 2022-03-15]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394365?term=NCT03394365&draw=2&rank=1>.
7. Clinicaltrials.gov. NCT00002663 Biological Therapy in Treating Patients at High-Risk or With Lymphoma, Lymphoproliferative Disease, or Malignancies. 23 juli 2020 [cited 2022-03-15]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002663?term=NCT00002663&draw=2&rank=1>.
8. Clinicaltrials.gov. NCT01498484 Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus Immune T-Lymphocytes Derived From a Normal HLA-Compatible Or Partially-Matched Third-Party Donor in the Treatment of EBV Lymphoproliferative Disorders and EBV-Associated Malignancies. 10 juli 2020 [cited 2022-03-15]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498484?term=NCT01498484&draw=2&rank=1>.
9. Clinicaltrials.gov. NCT02822495 Expanded Access Protocol for Tabelecleucel for Patients With Epstein-Barr Virus-Associated Viremia or Malignancies. 17 februari 2022 [cited 2022-03-15]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02822495?term=NCT02822495&draw=2&rank=1>.
10. Prockop, S., et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. J Clin Invest, 2020. **130**(2): p. 733–747.
11. Atara Biotherapeutics. Press release 10 januari 2022. Atara Biotherapeutics to Present Recent Progress and Key Upcoming Catalysts at the 40th Annual J.P. Morgan Healthcare Conference [cited 2022-01-31]; Available from: <https://investors.atarabio.com/news-events/press-releases/detail/260/atara-biotherapeutics-to-present-recent-progress-and-key>.
12. Atara Biotherapeutics. Press release 9 december 2019. Atara Biotherapeutics Reports Updated Long-Term Clinical Results from a Tab-cel® Multicenter Expanded Access Protocol (EAP) Study for Patients with Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting [cited 2022-03-15]; Available from: <https://investors.atarabio.com/news-events/press-releases/detail/177/atara-biotherapeutics-reports-updated-long-term-clinical>.
13. Adisinsight, Tabelecleucel - Atara Biotherapeutics Latest Information Update: 18 december 2021.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall



rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s
vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är
koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.