

## Frage: Wie wirksam und sicher ist Elivaldogen autotemcel (Eli-cel) (EU-Zulassung Juli 2021) zur Behandlung der frühen CALD?

### Zentrale Ergebnisse/Hintergrund:

- » **Gesamtüberleben, MFD-freies Überleben nach 24 Monaten** unter Behandlung mit Eli-cel höher als unter Allo-HSCT\*◇
- » Anteil der Patienten mit stabilem **NFS-Score nach 24 Monaten** vergleichbar zwischen Eli-cel und Allo-HSCT\*\*◇
- » **Verbesserung zerebraler Erkrankungsparameter nach 24 Monaten** bei einem kleineren Anteil der Eli-cel- als der Allo-HSCT-Patienten\*\*◇
- » Anteil einer **nachfolgenden/zweiten allo-HSCT** bei Eli-cel geringer als bei allo-HSCT\*◇
- » **Transplantversagen bzw. GVHD** bei keinem der Eli-cel-Patienten und bei 58 % bzw. 50 % der Allo-HSCT-Patienten\*○
- » Keine **Abbrüche wegen UE**
- » Risiko der **Insertionsonkogenese** mit Eli-cel fraglich
- » Keine (ausreichenden) Daten zu **HRQoL**
- » Behandlung nur in spezialisierten Zentren möglich

\* bei Erkrankten ohne HLA-kompatiblen Geschwisterspender, \*\* von jedem Spendertyp, ◇ sehr kleine Patienten(sub)gruppen, überlappende Konfidenzintervalle, ○ sehr kleine Patienten(sub)gruppen

## Diskussion

Dieser Bericht wurde als Joint Pharmaceutical Assessment im Rahmen des Europäischen Netzwerks für HTA (EUnetHTA) erstellt. Die Zulassungsstudien des Herstellers umfassten 2 Beobachtungsstudien zur Vergleichsintervention (abgeschlossen) sowie 2 einarmige Interventions- und eine langfristige Beobachtungsstudie zu Eli-cel (noch in Gang). 4 Studien konnten für einen indirekten Vergleich der Ergebnisse von Eli-cel und allo-HSCT herangezogen werden. Das hohe Verzerrungsrisiko, die geringen Patientenzahlen und der nur indirekte Vergleich reduzierten die Stärke der Evidenz. Gegen die Durchführung von RCTs sprachen allerdings (Seltenheit und) Schwere der Krankheit und deren schnelles Fortschreiten, die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, die fehlende Möglichkeit der Verblindung und das – wegen des schnellen Krankheitsfortschritts – potenziell entscheidende Zeitfenster, das zur Identifizierung eines passenden Spenders benötigt wird. Es werden jedoch weitere Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit benötigt und gefordert.

## Operationalisierte Forschungsfrage

### Wie wirksam und sicher ist Skysona® (Elivaldogen autotemcel, Eli-cel) zur Behandlung der frühen CALD bei Patienten<sup>a</sup> unter 18 Jahren?

- » **Population:** Patienten mit CALD im frühen Stadium unter 18 Jahren, mit einer ABCD1-Genmutation, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler Geschwisterspender hämatopoetischer Stammzellen zur Verfügung steht
- » **Intervention:** Elivaldogen autotemcel (Skysona®; Eli-cel) (gentechnisch modifizierte autologe Stammzellen, die das ABCD1-Gen exprimieren)
- » **Vergleichsintervention:** allo-HSCT von einem Spender, ausgenommen ein HLA-kompatibler Geschwisterspender; „Best supportive care“<sup>b</sup>
- » **Outcomes (Endpunkte):**
  - » Gesamtüberleben<sup>c</sup>
  - » Überleben ohne schwere funktionelle Behinderungen (major functional disability / MFD)<sup>d</sup>
  - » Schweregrad der neurologischen Funktionsstörung (Veränderung des Neurologic Function Score (NFS))<sup>c</sup>
  - » Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
  - » HRQoL der Eltern oder anderer betreuender Personen<sup>c</sup>
  - » Veränderung der Hirnläsionen (Loes-Score)
  - » Anteil der Patienten, die sich einer nachfolgenden allo-HSCT unterziehen<sup>c</sup>
  - » Zeit bis zur nachfolgenden allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)
  - » Auflösung von Gadolinium-anreichernden Läsionen
  - » Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-5<sup>c</sup>
  - » Abbruch aufgrund von behandlungsbedingten UE
  - » UE von besonderem Interesse (Auftreten von akuter oder chronischer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD), Transplantversagen)<sup>c</sup>
  - » Andere UE<sup>c</sup>
- » **Studiendesign:** keine Einschränkung

## Methodik

Der Bericht basiert auf den Daten und Analysen des vom Hersteller an EUnetHTA übermittelten Submission Dossier. Neben einem Check auf Vollständigkeit (z. B. der Informationsbeschaffung) wurden die vom Hersteller angewandten Methoden zur Datenanalyse und -synthese auf ihre Entsprechung mit den EUnetHTA-Leitlinien und ihre wissenschaftliche Validität überprüft. Der Hersteller (bluebird bio B.V.) führte eine systematische Suche in Pubmed und Embase und in drei Studienregistern (ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU CTR) durch, um zusätzlich zu den Zulassungsstudien relevante Publikationen zu finden. Jeweils eine Person des Autorenteam extrahierte die Informationen und Daten aus dem Herstellerdossier und glich sie mit den klinischen Studienberichten oder anderen im Herstellerdossier enthaltenen Originaldokumenten ab. Eine zweite Person überprüfte die Extraktion. Die Studienqualität wurde, soweit aufgrund des Datenstands möglich, bewertet und die Stärke der Evidenz in Anlehnung an die GRADE-Methode (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet und dargestellt. Zu Beginn des Projekts wurde ein Open Call zur Patientenbeteiligung auf der EUnetHTA-Website lanciert, der allgemeine Fragen zum Leben mit der Krankheit, zu patientenrelevanten Outcomes und zu Erwartungen an Eli-cel beinhaltete. Darüber hinaus wurde ein Interview mit dem Elternteil eines verstorbenen Kindes mit CALD geführt, um Einblicke in die Auswirkungen von CALD auf die Lebensqualität der Patienten und derzeitige Behandlungsstandards zu erhalten.

## Stärke der Evidenz

Die Stärke der Evidenz drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention richtig einschätzt. Sie variiert je nach Endpunkt. Für diesen Bericht konnte aufgrund der Studien- und Datenlage nur eine an GRADE angelehnte Bewertung durchgeführt werden, siehe dazu auch Tabelle im Anhang.

## Fußnoten

- a Die Krankheit betrifft überwiegend Männer/Buben. Die Studien des Herstellers schlossen nur männliche Patienten ein.
- b Umfasst jede Behandlung zur Symptomlinderung; kann auch Behandlungen umfassen, die darauf abzielen, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen/aufzuhalten, die aber in klinischen Studien keine Wirksamkeit gezeigt haben.
- c Endpunkte, die direkt/indirekt von Patientenorganisationen in ihren Rückmeldungen bzw. während eines Interviews (siehe oben) erwähnt wurden.
- d MFD inkludiert: Verlust der Kommunikationsfähigkeit, kortikale Blindheit, Abhängigkeit von Sondennahrung, Rollstuhlabhängigkeit, keine willkürlichen Bewegungen und vollständige Inkontinenz.

## Quellen

EUnetHTA PTJA17. Zorginstituut Nederland (ZIN), Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT). Elivaldogene autotemcel (eli-cel) for the treatment of cerebral adrenoleukodystrophy (CALD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2021. [16.8.2021]. 73 pages. Report No.: PTJA17. Available from: <https://www.eunetha.eu>

European Medicines Agency. Skysona: EPAR – Medicine overview. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skysona-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skysona-epar-medicine-overview_de.pdf) bzw. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona>

## Abkürzungen

UE: unerwünschte Ereignisse, GVHD: Graft-versus-Host-Reaktion, allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, CALD: zerebrale Adrenoleukodystrophie, Eli-cel: Elivaldogene autotemcel, EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment, HLA: humanes Leukozyten-Antigen, HRQoL: Health-related quality of life, MFD: Major functional disabilities, NFS: Neurologic Function Score, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

# Elivaldogen autotemcel (eli-cel) bei zerebraler Adrenoleukodystrophie

Bereich seltene Erkrankungen

Anhang: Evidence table\* (direkt übernommen aus: EUnetHTA PTJA17 Seite 53–54, Table 4.13)

Outcome	De-sign	Factors that may affect certainty of evidence					Eli-cel		Allo-HSCT		Comparison
		Risk of Bias <sup>c</sup>	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Other	Study; number of patients	n events/n evaluable patients (%; 95%CI)	Study; number of patients	n events/n evaluable patients (%; 95%CI)	Effect estimate (95%CI); P-value
OS at month 24	⊕	C	▲	★	★★	COI	TP-102; N=32	31/32 (96.6; 77.9 to 99.5)	TPES-103 NMSD; N=17	n=14/17 (86.3; 54.7 to 96.5)	HR: 0.118 (0.012 to 1.152); P=0.0285 <sup>d</sup>
MFD-free survival at month 24 <sup>a</sup>								n=27/30 (90.0; 73.5 to 97.9)		n=6/9 (66.7; 29.9 to 92.5)	
Stable NFS at month 24	⊕	C	▲▲	★	★★	COI	TP-102; N=32	n=27/28 (96.4; 81.7 to 99.9)	TPES-103 <sup>e</sup> ; N=27	n=12/12 (100.0; 73.5 to 100.0)	NC
Stable LOES score at month 24								n=21/27 (77.8; 57.7 to 91.4)		n=12/13 (92.3; 64.0 to 99.8)	
GdE <sup>-</sup> at month 24								n=23/27 (85.2; 66.3 to 95.8)		n=13/13 (100; 75.3 to 100.0)	
Change in PedsQL by month 24	⊕	C	▲▲	★	★	COI	TP-102; n/N=23/32	-4.66 points (range -44.6 to 31.5)	TP-103 <sup>e</sup> ; n=2/59	11.67 points (range 16.0 to 17.4)	NC
Neutrophil engraftment failure (primary or secondary) by month 24	⊕	C	▲	★	★★	COI	TP-102/TP-104, N=51	n=0/27 (0; 0 to 12.8)	TPES-103 NMSD; N=17	n=7/12 (58.3; 27.7 to 84.8)	NC
Platelet engraftment							TP-102/TP-104, N=51	n=47/47 (100.0; 92.5 to 100.0)		n=12/12 (100.0; 73.5 to 100.0)	
Acute or chronic graft versus host disease by month 24	⊕	C	▲	★	★	COI	TP-102; N=32	n=0/32 (0; 0.0 to 10.9)	TPES-103 NMSD; N=17	n=7/14 (50.0; 23.0 to 77.0)	NC
Subsequent allo-HSCT	⊕	C	▲	★	★★	COI	TP-102; N=32	n=2/32 (6.3; 0.8 to 20.8)	TPES-103 NMSD; N=17	n=6/17 (35.3; 14.2 to 61.7)	NC
Adverse events (AEs) grade ≥3	⊕	C	▲▲	★	★	COI	TP-102/TP-104, N=51	Total: 48/51 (94.1) Related to eli-cel: 3 (5.9)	TPES-103 <sup>e</sup> ; N=27 <sup>b</sup>	Total: 25/27 (92.6) Related to allo-HSCT: 7/27 (25.9)	NC

Outcome	De-sign	Factors that may affect certainty of evidence					Eli-cel		Allo-HSCT		Comparison
		Risk of Bias <sup>c</sup>	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Other	Study; number of patients	n events/n evaluable patients (%; 95%CI)	Study; number of patients	n events/n evaluable patients (%; 95%CI)	Effect estimate (95%CI); P-value
									TP <sup>e</sup> ; N=59 <sup>b</sup>	Total: 55/59 (93.2) Related to allo-HSCT: 18/59 (30.5)	NC
Discontinuations due to treatment-related AEs	⊣	C	▲	★	★	COI	TP-102/TP-104, N=51	n=0/51 (0)	TPES-103 <sup>e</sup> ; N=27 <sup>b</sup>	n=0/27 (0)	NC

\* Following partial use of GRADE recommendations by EUnetHTA.

<sup>a</sup> No MFD, alive, not withdrawn or lost to FU, no rescue eli-cel, no allo-HSCT.

<sup>b</sup> First allo-HSCT period.

<sup>c</sup> See risk of bias assessment in Section 4.6.

<sup>d</sup> Derived from Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio (95%CI) based on Cox regression model, and p-value based on log-rank test.

<sup>e</sup> Results were not reported per donor type.

<sup>^</sup> Open-label, multi-centre, single arm trial versus retrospective and prospective, data collection study.

<sup>^</sup> Eli-cel was indirectly compared to allo-HSCT.

<sup>+</sup> Partially not focused population (patients with MSD).

<sup>\*</sup> Only one comparison.

<sup>\*</sup> Small numbers and interim analysis data. No pre-planned propensity score analyses.

<sup>\*</sup> Overlapping confidence intervals.

Note: The TP of ALD-103 is identical to the ITT population and includes 59 patients who received allo-HSCT. The TPES is defined to strictly align with ALD-102 eligibility criteria: TPES subjects are TP patients who at baseline had NFS ≤1, Loes score ≥ 0.5 and ≤ 9, and GdE<sup>+</sup>.

**Abbreviations:** allo-HSCT=allogeneic haematopoietic allogeneic stem cell transplant; C=critical; COI=conflict of interest; eli-cel=elivaldogene autotemcel; HR=hazard ratio; NA=not applicable; NC=not computable; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory; TP=transplant population; TPE=ALD-102-eligible transplant population; TPES=strictly ALD-102-eligible transplant population; TPG=GdE<sup>+</sup> transplant population