



IQWiG-Berichte – Nr. 1414

# **Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

## **Dossierbewertung**

Auftrag: G22-23  
Version: 1.1  
Stand: 12.10.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

31.05.2022

## **Interne Auftragsnummer**

G22-23

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Carolin Weigel
- Heike Kölsch
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

### **Schlagwörter**

Tisagenlecleucel, Lymphom – Follikuläres, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Tisagenlecleucel, Lymphoma – Follicular, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>9</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	9
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile .....	12
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>13</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>14</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>16</b>
<b>Anhang A Übersicht der im Rahmen der Routinedatenanalyse berücksichtigte für FL spezifische Therapien</b> .....	<b>18</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	14

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
CAR	Chimärer-Antigenrezeptor
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF-Kriterien	Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung des follikulären Lymphoms (FL). Tisagenlecleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

### 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.3 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0**

Die vorliegende Version 1.1 vom 12.10.2022 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.08.2022. Folgende Änderung in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 vorgenommen:

- In den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 wurde jeweils der Hinweis, dass dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine FL Grad 3b subsumiert sind, entfernt.

Die Änderungen haben keinen Einfluss auf das Fazit der Bewertung der Patientenzahlen.

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das FL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Tisagenlecleucel gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie angezeigt [2].

##### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU ist in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefasst und wird anschließend beschrieben.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Spanne Patientenzahl <sup>a</sup>
<b>Stichprobe aus der Datenbank der InGef:</b>		
1	prävalente Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre mit Follikulärem Lymphom- (ICD-10-GM C82.0–C82.3 sowie ICD-10-GM C82.0–C82.4) im Jahr 2020	1028–1057
2	Patientinnen und Patienten mit durchgehender Beobachtbarkeit in der Datenbank in den vorhergehenden 4 Kalenderjahren	1002–1031
3	Patientinnen und Patienten mit Beginn einer für FL spezifischen Therapie im Jahr 2020	184–193
4	Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2020 mindestens 2 weitere für FL spezifische Therapien erhalten haben	35–37
<b>Hochrechnung auf die GKV-Population:</b>		
5	Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	647–686
a. Untergrenze bilden Patientinnen und Patienten mit Grad 1–3a und die Obergrenze mit Grad 1–3b GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZfKD: Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland		

Grundlage bildet eine vom pU vorgelegte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Ludwig-Maximilian-Universität München (Medizinische Klinik und Poliklinik III: Arbeitsgruppe für angewandte Versorgungsforschung / Gesundheitsökonomie) in Kooperation mit dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) [3-5].

Die InGeF-Datenbank enthält anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, welche hauptsächlich in Betriebs- oder Innungskrankenkassen versichert sind. Als Datenbasis für die vorliegende Analyse wurde laut pU eine nach seinen Angaben auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung abgestimmte, repräsentative Stichprobe von etwa 4,8 Millionen GKV-Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Gesamtbevölkerung) der Jahre 2014 bis 2020 verwendet.

### **Schritt 1: Prävalenz des follikulären Lymphoms (ICD-10 C82)**

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer laut pU vollständigen Versicherung im Jahr 2020 und einer Diagnose FL mit den gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) Codes:

- C82.0 (Follikuläres Lymphom Grad I),
- C82.1 (Follikuläres Lymphom Grad II),
- C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet)
- C82.3 (Follikuläres Lymphom Grad IIIa).

Für die Berechnung einer Obergrenze berücksichtigt der pU zusätzlich eine Diagnose FL nach ICD-10-GM-Code

- C82.4 (Follikuläres Lymphom IIIb).

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit diesen ICD-10-GM-Codes als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und / oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen im Analysejahr 2020.

Anhand dieser Kriterien ergeben sich in der Stichprobe der InGeF Datenbank eine Anzahl von 1028 (FL Grad 1–3a) bis 1057 (FL Grad 1–3b) erwachsene Patientinnen und Patienten mit FL im Jahr 2020.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit durchgehender Beobachtbarkeit in der Datenbank in den vorhergehenden 4 Kalenderjahren**

Im Weiteren werden nur die Patientinnen und Patienten mit laut pU vollständiger Versicherung (d. h. vom 01.01. bis 31.12. des jeweiligen Jahres) in der GKV in den vorangegangenen 4 Kalenderjahren bis 2020 berücksichtigt [3].

Es ergeben sich in der InGeF Datenbank eine Anzahl von 1002 (FL Grad 13a) bis 1031 (FL Grad 1–3b) Patientinnen und Patienten mit FL im Jahr 2020 mit vollständiger Versicherung in den 4 vorangegangenen Jahren.

### **Schritt 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien, die weitere Therapie benötigen**

Zunächst wurden nur Patientinnen und Patienten herangezogen, die im Jahr 2020 eine für FL spezifische Therapie begonnen haben. Der pU gibt an, dass im Falle von Kombinationstherapien sämtliche Verordnungen, die für diese Therapien erforderlich waren, nicht länger als 4 Tage auseinanderliegen durften. Der Beginn einer neuen Therapie diente hier als Nachweis der Behandlungsbedürftigkeit der Patienten und des Versagens eventueller Vortherapien (Schritt 3).

Um sicherzustellen, dass diese Patientinnen und Patienten der Zielpopulation entsprechen, wurden zudem nur Personen eingeschlossen, die vor dem Analysejahr 2020 mindestens 2 weitere für FL spezifische Therapien erhalten haben (Schritt 4):

Im ambulanten Setting wurden die für FL spezifischen Therapielinien anhand der in der InGeF-Datenbank kodierten Codes gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC) definiert. Dabei wurden laut pU solche Therapien und Kombinationen gezählt, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit FL im deutschen Versorgungskontext verwendet werden können. Hierzu eingeschlossen wurden einerseits solche Therapien, die im Sinne einer patientenindividuellen Therapie entsprechend der Zulassung und deutschen Leitlinien für die Behandlung des FL geeignet sind. Andererseits wurden Therapien berücksichtigt, wie sie entsprechend der Therapiemuster in der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL verwendet wurden und die nach Aussage des pU im realen Versorgungsalltag verwendet werden können [5].

Im stationären Setting wurden gegen FL gerichtete Therapien über das Vorliegen von Codes gemäß Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS-Codes) definiert. Diese umfassten Chemotherapien, Bestrahlungen, Stammzelltransplantationen und Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapien [5].

Die berücksichtigten Therapien sind in Anhang A [5] genannt.

In Schritt 3 ergeben sich in der InGeF Datenbank eine Anzahl von 184 (FL Grad 1–3a) bis 193 (FL Grad 1–3b) Patientinnen und Patienten mit FL, bei denen im Jahr 2020 eine für FL spezifische Therapie begonnen wurde.

In Schritt 4 werden eine Anzahl von 35 (FL Grad 1–3a) bis 37 (FL Grad 1–3b) Patientinnen und Patienten mit FL und mit mindestens 2 für FL spezifischen Vortherapien (gemäß der Definition des pUs) ermittelt.

### **Schritt 5: Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Für die Hochrechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die deutsche GKV-Bevölkerung wurde die Statistik der Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland (KM-6-Statistik) des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet. Laut pU erfolgte die

Hochrechnung auf die deutsche GKV-Bevölkerung auf Basis alters- und geschlechtsspezifischer Gewichtungen.

Insgesamt ermittelt der pU eine Anzahl von 647 (FL Grad 1–3a) bis 686 (FL Grad 1–3b) erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU legt seinen Berechnungen eine Routinedatenanalyse zugrunde und ermittelt auf deren Grundlage die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit FL, die im Betrachtungsjahr mindestens eine Drittlinientherapie begonnen haben. Das methodische Vorgehen ist weitgehend transparent beschrieben, wobei die Herleitung nicht vollständig nachvollzogen werden kann. Insgesamt betrachtet, ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden nachfolgend benannt.

#### ***Zu Schritt 1***

Es bleibt unklar, ob über die vom pU angegebenen ICD-10-GM-Codes alle relevanten Fälle mit FL erfasst wurden, oder ob ggf. auch unspezifische ICD-10-GM-Codes wie z. B. C82.9 hätten berücksichtigt werden können.

#### ***Zu Schritt 3 und 4***

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien, die eine weitere Therapie benötigen, zu ermitteln, zieht der pU die InGef-Datenbank für den Zeitraum von 2014 bis 2020 heran. Der pU identifiziert Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 eine für FL spezifische Therapie begonnen haben und die in den vorangegangenen Analysejahren mindestens 2 Vortherapien erhalten haben.

#### ***Betrachtungszeitraum***

Der im Rahmen der Routinedatenanalyse verwendete Zeitraum von 6 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit  $\geq 2$  Vortherapien führt zur Unsicherheit und einer tendenziellen Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation:

Bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL sind in der Regel mehrere Therapielinien einer systemischen Therapie notwendig. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass mit jeder zusätzlichen Therapielinie die generelle Überlebenszeit und die Zeit bis zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit FL sinkt [6]. So betragen das mediane Überleben bzw. die Zeit bis zum Progress nach der 2. Therapielinie 11,7 Jahre bzw. 1,5 Jahre und nach der 3. Therapielinie nur noch 8,8 Jahre bzw. 1,1 Jahre [6]. Zusammenfassend scheint, die Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit bis zum Beginn einer neuen Therapielinie mit zunehmender Anzahl der Therapielinien zu sinken. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass durch den verwendeten Betrachtungszeitraum von 6 Jahren ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL, die  $\geq 2$  systemischen Therapielinien erhalten haben identifiziert wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten

fehlen, z. B. solche die vor dem Beobachtungszeitraum bereits eine für FL spezifische Therapie und im Beobachtungszeitraum dann lediglich 1 Vortherapie erhielten. Auf diese Unsicherheit weist auch der pU hin.

#### *Definition der für FL spezifische Therapien (Anhang A)*

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden für FL spezifische Therapien berücksichtigt, die der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs [7] benennt.

Darüber hinaus sind einige Patientinnen und Patienten mit Therapien aufgegriffen (siehe Anhang A) worden, die weder im Rahmen des Beratungsgesprächs des G-BA noch in den Empfehlungen der Leitlinien zu dieser Indikation erwähnt sind [8,9]. Bei einigen dieser zusätzlichen Wirkstoffe und Kombinationstherapien verweist der pU auf die ReCORD-Studie. Diese schloss u. a. Wirkstoffe und Kombinationstherapien ein, die laut den Fachinformationen in Deutschland keine spezifische Zulassung zur Therapie des FL haben und auch in den Leitlinien nicht genannt werden [8,9]. Es wird jedoch aufgrund der zahlreichen Therapien davon ausgegangen, dass der Anteil dieser Patientinnen und Patienten gering ist und sich nicht relevant auf die ermittelten Fälle auswirkt.

Darüber hinaus sind einige der vom pU in der Referenz Mörtl 2022 [5] (siehe Anhang A) für die Suche verwendete ATC-Codes nicht korrekt. So findet sich in der Auflistung der ATC-Codes der Therapien im Dossier teilweise für die Wirkstoffe Cytarabine und Flurdarabine der ATC-Code L01BA01, der für Methotrexat steht. Dieser Fehler betrifft ausschließlich Therapieregime, die laut den Angaben im Dossier vom pU aus der ReCord-Studie übernommen wurden.

#### ***Zu Schritt 5***

Die durchgeführte Hochrechnung ist nicht im Detail nachvollziehbar, u. a. da Angaben zu den konkreten Gewichtungen fehlen [4]. Dies führt zu Unsicherheit.

#### ***Einordnung in frühere Verfahren***

Ein Vergleich der aktuellen vom pU ermittelten Patientenzahlen kann zu dem Verfahren zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 und zu Duvelisib aus dem Jahr 2022 im ähnlichen Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten mit FL, das gegenüber mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien refraktär ist) erfolgen [10,11]. Bei den genannten Verfahren wurden deutlich breitere Spannen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ermittelt (Idelalisib: 437 bis 5900 Patientinnen und Patienten; Duvelisib: 383 bis 5172 Patientinnen und Patienten). Dies ist insbesondere in einer anderen methodischen Herleitung begründet. Bei beiden Verfahren wurden erhebliche methodische Schwächen und Unsicherheiten beschrieben. Des Weiteren wurde die Obergrenze im Verfahren zu Duvelisib als überschätzt bewertet [11]. Die im aktuellen Verfahren vorgelegte Herleitung umfasst im Gegensatz zu den beiden vorherigen Herleitungen zusätzlich Patientinnen und Patienten mit FL Grad 3b. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl dieser Patientengruppe und trotz

beschriebener Unsicherheiten erscheint die vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation besser geeignet zu sein.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU ermittelt die Prävalenz von FL anhand der GKV-Routinedaten der InGef-Datenbank aus den Jahren 2014 bis 2020 und prognostiziert mithilfe einer linearen Fortschreibung steigende Fallzahlen in den Jahren 2022 bis 2027. Laut pU ist nach der eigenen Prognose für die Jahre 2022 bis 2027 auf Basis der Zahlen des Robert Koch-Instituts zu den inzidenten Fällen mit FL keine wesentliche Steigerung der Zahl der Neuerkrankungen zu beobachten. Der Anstieg der prävalenten Fälle mit FL ist laut pU demnach nicht auf eine erhöhte Anzahl an neuerkrankten Patientinnen und Patienten, sondern vielmehr auf eine erhöhte Anzahl an indolent erkrankten Patientinnen und Patienten, die sich in Behandlung befinden, zurückzuführen.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs an. Dies ist plausibel, auch wenn der Fachinformation keine Angabe zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen ist [2].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben der Fachinformation [2]. Tisagenlecleucel wird in der Indikation FL bei Erwachsenen gewichtsunabhängig verabreicht. Den Patientinnen und Patienten werden  $0,6$  bis  $6,0 \times 10^8$  CAR-T-Zellen infundiert.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU geben korrekt für den Klinikeinkaufspreis ohne Umsatzsteuer den Stand der Lauer-Taxe zum 15.05.2022 (265 000,00 €) wieder.

Nach Angaben des pU wird der Wirkstoff nicht über den Großhandel vertrieben und ist nicht umsatzsteuerpflichtig. Der Wirkstoff unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [12] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2022 ein krankenhauses-individuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden kann.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowohl für die Gabe von Tisagenlecleucel im Rahmen des stationären Aufenthaltes als auch für eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC)<sup>2</sup> anfallen. Die vom pU genannten Leistungen entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

Der pU stellt 2 Varianten der Kostenberechnung dar. In Variante 1 erfolgt die LDC ambulant und die Infusion von Tisagenlecleucel stationär, in Variante 2 erfolgen die LDC und die Infusion von Tisagenlecleucel während des gleichen stationären Aufenthalts.

#### Variante 1:

In Variante 1 stellt der pU zunächst die Kosten für eine ambulante LDC dar. Die Fachinformation von Tisagenlecleucel empfiehlt für die LDC die Gabe von 25 mg/m<sup>2</sup> Fludarabin sowie 250 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid täglich über 3 Tage [2].

Für die Berechnung des Verbrauches der LDC legt der pU die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel und der durchschnittlichen Körpermaße von Erwachsenen gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018 [13].

Für Fludarabin ermittelt der pU auf diesem Weg einen Verbrauch von 47,5 mg pro Tag. Der pU setzt korrekt 3 Packungen à 50 mg an. Für Cyclophosphamid berechnet der pU einen Verbrauch von 475 mg pro Tag. Der pU setzt insgesamt 3 Packungen à 500 mg an, dies ist ebenfalls nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Fludarabin und Cyclophosphamid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2022 wieder (in Summe gibt der pU gerundet 394,00 € an).

Der pU berücksichtigt für Fludarabin und Cyclophosphamid korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe (486,00 €). Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Für die stationäre Gabe von Tisagenlecleucel setzt der pU Kosten in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosis-Related-Groups[DRG]-Erlös) an. Unter Ansatz des Diagnosecodes C82.2<sup>3</sup> (Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,

---

<sup>2</sup> Der pU gibt an, dass die LDC entfallen kann, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen bei den betroffenen Patientinnen oder Patienten eine Woche vor der Infusion mit Tisagenlecleucel bei  $\leq 1000$  Zellen/ $\mu$ l liegt. Bei der Darstellung der Kosten geht der pU vereinfacht davon aus, dass die LDC für alle Patientinnen und Patienten anfällt.

<sup>3</sup> Der pU weist darauf hin, dass der Ansatz von alternativen ICD-10 Codes für das follikuläre Lymphom Grad I bis IIIa (C82.0, C82.1 sowie C82.3) zu identischen Kosten führt.

10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) und einer durchschnittlichen Verweildauer von 10 Tagen gibt der pU für den stationären Aufenthalt zur Infusion von Tisagenlecleucel die DRG R61H und Kosten in Höhe von 3365,66 € an. In diese DRG fallen auch die Kosten für die empfohlene Prämedikation gemäß Fachinformation [2].

#### **Variante 2:**

Für die Angabe der stationären Kosten von Variante 2 (LDC plus Gabe von Tisagenlecleucel während des gleichen stationären Aufenthalts) setzt der pU wieder den ICD-10 Code C82.2<sup>3</sup> an, diesmal mit einer Verweildauer von 17 Tagen. Dies löst die DRG R61H und Kosten in Höhe von 6113,75 € aus. In die DRG fallen sowohl die Kosten für die LDC als auch die Kosten für die empfohlene Prämedikation für Tisagenlecleucel gemäß Fachinformation [2].

#### **zu Variante 1 und 2:**

Je nach Komplexitätsgrad des Falles und anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten können sich unterschiedliche Bewertungsrelationen ergeben und folglich unterschiedliche DRG-Erlöse resultieren. Der pU veranschlagt für das Jahr 2022 – zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt 3.2.3) ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand („Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen, Kosten Zusatzaufwand“), der bei der Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht. Diese stellt er als krankenhausindividuelle Kostenkomponente bei den Jahrestherapiekosten dar (siehe Abschnitt 3.2.5).

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Tisagenlecleucel Jahrestherapiekosten in Höhe von 269 245,66 € oder 271 113,75 € pro Patientin bzw. Patient jeweils zuzüglich krankenhausindividuelle Kosten. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die unterschiedliche Höhe der Jahrestherapiekosten resultiert aus 2 Annahmen bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen: LDC wird entweder ambulant (Variante 1) oder im Rahmen des gleichen stationären Aufenthalts (Variante 2) verabreicht. Die nicht quantifizierten krankenhausindividuellen Kosten beziehen sich auf ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht [12].

#### **Zusammenfassende Bewertung:**

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.

Der pU berücksichtigt für Fludarabin und Cyclophosphamid korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Die angegebenen DRG-Erlöse können je nach Komplexitätsgrad des Falles, Aufenthaltsdauer und anderer patientenindividueller Kriterien von den Angaben des pU abweichen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Bei der Anwendung von Tisagenlecleucel geht der pU aufgrund der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA [14] von einer rein stationären Behandlung aus.

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind.

Aufgrund der Heterogenität der Patientengruppe geht der pU davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich mit Tisagenlecleucel behandelt werden, geringer ist als die Angabe der Zielpopulation in Abschnitt 3.1.2.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tisagenlecleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tisagenlecleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	647–686	Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a, b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a, b</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a, b</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
Tisagenlecleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	265 000,00	Variante 1: 3759,66 + krankenhaus- individuelle Kosten  Variante 2: 6113,75 + krankenhaus- individuelle Kosten	Variante 1: 486,00  Variante 2: 271 113,75 + krankenhaus- individuelle Kosten	Variante 1: 269 245,66 + krankenhaus- individuelle Kosten  Variante 2: 271 113,75 + krankenhaus- individuelle Kosten	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Variante 1: Der pU berücksichtigt für Fludarabin und Cyclophosphamid korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.  Variante 1 und 2: Die angegebenen DRG-Erlöse können je nach Komplexitätsgrad des Falles, Aufenthaltsdauer und anderer patientenindividueller Kriterien von den Angaben des pU abweichen. Zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels kann ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden [12]. Dies berücksichtigt der pU durch die krankenhausindividuelle Komponente der Jahrestherapiekosten.
<p>a. Angaben des pU  b. Variante 1: die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wird ambulant durchgeführt. Anschließend erfolgt die Gabe von Tisagenlecleucel stationär. Variante 2: die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wird zusammen mit der Gabe von Tisagenlecleucel während des gleichen stationären Aufenthalts durchgeführt.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novartis Europharm. Kymriah 1,2 x 10<sup>6</sup> bis 6 x 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. 2022.
3. Mörtl B, Berger K, Beier D. Analyseprotokoll der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU) [unveröffentlicht]. 2022.
4. Mörtl B, Berger K, Beier D. Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU) [unveröffentlicht]. 2022.
5. Mörtl B, Berger K, Beier D. Anhang zum Analyseprotokoll der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU) [unveröffentlicht]. 2022.
6. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J 2020; 10(7): 74. <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (Abs. 1) AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-452 [unveröffentlicht]. 2022.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0 [online]. 2020 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie - Follikuläres Lymphom [online]. 2022 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-35\\_Idelalisib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Duvelisib (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-14\\_duvelisib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-14_duvelisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

12. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2022 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/11108/80038/version/1/file/Aufstellung+Information\\_NUB\\_DRG\\_2022\\_aktualisiert\\_220216.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/11108/80038/version/1/file/Aufstellung+Information_NUB_DRG_2022_aktualisiert_220216.pdf).
13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) [online]. 2021 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2838/ATMP-QS-RL\\_2021-11-04\\_iK-2022-06-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2838/ATMP-QS-RL_2021-11-04_iK-2022-06-14.pdf).

**Anhang A Übersicht der im Rahmen der Routinedatenanalyse berücksichtigte für FL  
spezifische Therapien**

GBA:	ATC Codes				Jede Zelle entspricht EINER möglichen Therapie*			
BR (Bendamustin + Rituximab)	L01AA09	L01FA01						
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin)	L01FA01	L01A01	L01DB02	L01CA02				
O-CHOP (Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin)	L01FA03	L01AA01	L01DB02	L01CA02				
R-CVP (Rituximab+Cyclophosphamid+Vincristine)	L01FA01	L01A01	L01CA02					
O-CVP (Obinutuzumab+ Cyclophosphamid+Vincristine)	L01FA03	L01AA01	L01CA02					
R-FCM (Cyclophosphamid+Fludarabine+Mitoxantrone+Rituximab)	L01AA01	L01B05	L01DB07	L01FA01				
O-FCM (Cyclophosphamid+Fludarabine+Mitoxantrone+Obinutuzumab)	L01AA01	L01B05	L01DB07	L01FA03				
Chlorambucil + Rituximab	L01AA02	L01FA01						
Cyclophosphamid + Rituximab	L01FA01	L01FA01						
R-FM (Fludarabine+Mitoxantrone+Rituximab)	L01B05	L01DB07	L01FA01					
O-FM (Fludarabine+Mitoxantrone+Obinutuzumab)	L01B05	L01DB07	L01FA03					
R-ICE (Rituximab, ifosfamide, cytarabine, and etoposide)	L01FA01	L01AA06	L01BC01	L01CB01				
O-ICE (Obinutuzumab, ifosfamide, cytarabine, and etoposide)	L01FA03	L01AA06	L01BC01	L01CB01				
R-MCP (Rituximab+Mitoxantrone+Chlorambucil)	L01FA01	L01DB07	L01AA02					
O-MCP (Obinutuzumab+Mitoxantrone+Chlorambucil)	L01FA03	L01DB07	L01AA02					
R-DHAP (Rituximab, hochdosiertes Ara-C(Cytarabin) und Cisplatin)	L01FA01	L01BC01	L01XA01					
O-DHAP (Obinutuzumab, hochdosiertes Ara-C(Cytarabin) und Cisplatin)	L01FA03	L01BC01	L01XA01					
Lenalidomide+Rituximab	L04AX04	L01FA01						
Rituximab	L01FA01							
IbritumomabTixetan	V10XX02							
Idelalisib	L01EM01							
<b>Sonstige Therapie-Möglichkeiten (gemäß Novartis-Liste)</b>								
Etoposide+Ifosfamide+Rituximab	L01CB01	L01AA06	L01FA01					
	L01CB01	L01AA06						
	L01CB01	L01FA01						
		L01AA06	L01FA01					
Bendamustine+Obinutuzumab	L01AA09	L01FA03						
Etoposide+Ifosfamide+Mitoxantrone+Rituximab	L01CB01	L01AA06	L01DB07	L01FA01				
	L01CB01	L01AA06	L01DB07					
	L01CB01		L01FA01					
	L01CB01	L01DB07	L01FA01					
		L01AA06	L01FA01					
R-EPOCH (etoposide, vincristine, cyclophosphamid, doxorubicin, and rituximab)	L01CB01	L01CA02	L01AA01	L01DB01	L01FA01			
	L01CB01	L01CA02	L01AA01	L01DB01				
	L01CB01	L01CA02	L01AA01		L01FA01			
	L01CB01	L01CA02		L01DB01	L01FA01			
	L01CB01	L01CA02	L01AA01	L01DB01	L01FA01			
Cyclophosphamid+Rituximab	L01AA01	L01FA01						
Carboplatin+Etoposide+Ifosfamide+Rituximab	L01XA02	L01CB01	L01AA06	L01FA01				
	L01XA02	L01CB01	L01AA06		L01FA01			
	L01XA02		L01AA06	L01FA01				
		L01CB01	L01AA06	L01FA01				
Carmustine+Etoposide+Rituximab+Cytarabine+Melphalan+Oxaliplatin	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01	L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01	L01AA03			
	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01		L01XA03		
	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01	L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01	L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01CB01	L01FA01	L01BC01	L01AA03	L01XA03		
Cyclophosphamid+Fludarabine+Rituximab+Melphalan	L01AA01	L01B05	L01FA01	L01AA03				
	L01AA01	L01B05	L01FA01		L01AA03			
	L01AA01	L01B05		L01AA03				
	L01AA01	L01B05	L01FA01	L01AA03				
Cisplatin+Cyclophosphamid+Etoposide+Fludarabine+Ifosfamide+Rituximab+Cytarabine	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05	L01AA06	L01FA01	L01BC01	
	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05	L01AA06	L01FA01		
	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05	L01AA06		L01BC01	
	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05		L01FA01	L01BC01	
	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05	L01AA06	L01FA01	L01BC01	
	L01XA01	L01AA01	L01CB01	L01B05	L01AA06	L01FA01	L01BC01	
Cyclophosphamid+Fludarabine+Rituximab	L01AA01	L01B05	L01FA01					
	L01AA01	L01B05						
	L01AA01		L01FA01					
Cisplatin+Etoposide+Ifosfamide+Rituximab	L01XA01	L01CB01	L01AA06	L01FA01				
	L01XA01	L01CB01	L01AA06		L01FA01			
	L01XA01		L01AA06	L01FA01				
Cyclophosphamid+Doxorubicin+Rituximab+Vincristine+Cytarabine+Methotrexate	L01AA01	L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01	L01BA01		
	L01AA01	L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01		L01BA01	
	L01AA01	L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01	L01BA01		
	L01AA01	L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01	L01BA01		
	L01AA01	L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01	L01BA01		
		L01DB01	L01FA01	L01CA02	L01BC01	L01BA01		
Carboplatin+Carmustine+Etoposide+Ifosfamide+Rituximab+Cytarabine+Melphalan	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06	L01FA01	L01BC01	L01AA03	
	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06	L01FA01	L01BC01		
	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06		L01BC01	L01AA03	
	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06	L01FA01	L01BC01	L01AA03	
	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06	L01FA01	L01BC01	L01AA03	
	L01XA02	L01AD01	L01CB01	L01AA06	L01FA01	L01BC01	L01AA03	
Cisplatin+Gemcitabine+Rituximab	L01XA01	L01BC05	L01FA01					
	L01XA01	L01BC05		L01FA01				
	L01XA01		L01FA01					
Idelalisib+Rituximab	L01EM01	L01FA01						
Obinutuzumab	L01FA03							
IbritumomabTixetan+Rituximab	V10XX02	L01FA01						
Obinutuzumab+Venetoclax	L01FA03	L01XX52						
Lenalidomide+Obinutuzumab	L04AX04	L01FA03						
Etoposide+Rituximab	L01CB01	L01FA01						
Gemcitabine+Rituximab	L01BC05	L01FA01						
Rituximab+BTKI	L01FA01	L01EL						
Rituximab+Cytarabine+Oxaliplatin	L01FA01	L01BC01	L01XA03					
	L01FA01	L01BC01						
	L01FA01		L01XA03					
Rituximab+AntCD79	L01FA01	L01FX14						
Rituximab+Bortezomib	L01FA01	L01XG01						
Bendamustine	L01AA09							
Cyclophosphamid+Fludarabine	L01AA01	L01B05						
Bendamustine	L01AA09							
Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristine	L01AA01	L01DB01	L01CA02					
	L01AA01	L01DB01						
	L01AA01		L01CA02					
Etoposide+Ifosfamide	L01CB01	L01AA06	L01CA02					
Etoposide+Ifosfamide+Cytarabine+Methotrexate	L01CB01	L01AA06	L01BA01	L01BA01				
	L01CB01	L01AA06	L01BA01					
	L01CB01	L01AA06	L01BA01	L01BA01				
	L01CB01	L01AA06	L01BA01	L01BA01				
Carmustine+Etoposide+Cytarabine+Melphalan	L01AD01	L01CB01	L01BA01	L01AA03				
	L01AD01	L01CB01	L01BA01					
	L01AD01		L01AA03					
	L01AD01	L01CB01	L01BA01	L01AA03				
Carmustine+Cyclophosphamid+Etoposide+Cytarabine+Melphalan+Oxaliplatin	L01AD01	L01AA01	L01CB01	L01BA01	L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01AA01	L01CB01	L01BA01	L01AA03			
	L01AD01	L01AA01	L01CB01	L01BA01		L01XA03		
	L01AD01	L01AA01	L01CB01		L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01AA01	L01CB01	L01BA01	L01AA03	L01XA03		
	L01AD01	L01AA01	L01CB01	L01BA01	L01AA03	L01XA03		

