

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CR	Komplettremission (<i>Complete Remission</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMTR	<i>European Bone Marrow Transplantation Registry</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>
EU	Europäische Union
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT-Lym	FACT - <i>Lymphoma</i>
FACT-G	FACT - <i>General</i>
FACT-LymS	FACT - <i>Lymphoma Subscale</i>
FACT-Lym TOI	FACT - <i>Lymphoma Trial Outcome Index</i>
FACT-Lym	FACT - <i>Lymphoma</i>
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRC	Unabhängiges Reviewkomitee (<i>Independent Review Committee</i>)
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MMRM	<i>Mixed Effect Model Repeat Measurement</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
r/r	Refraktär / rezidiert
SF-36v2	<i>Short Form-36 Version 2</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	L01XX71
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38666
Pharmazentralnummer (PZN)	14188467
ICD-10-GM-Code	C82.0, C82.1, C82.2, C82.3, C82.4
Alpha-ID	I116042, I116043, I116044, I116045, I116046

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	29. April 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).	23. August 2018
Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	23. August 2018
ALL: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Für Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (ABI. L 18 vom 22.01.2000) über Arzneimittel für seltene Leiden, einen *Orphan-Drug*-Status besitzen, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

In einem Beratungsgespräch zur zVT, das am 10.03.2022 stattfand, führte der G-BA aus, dass sowohl den vorliegenden Leitlinien als auch den Ausführungen der DGHO zu entnehmen ist, dass keine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Stattdessen wird auf eine patientenindividuelle Therapie, die sich an verschiedenen Faktoren (u. a. Vortherapie, Zeit bis zum Rezidiv und Komorbiditäten) orientiert, abgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV für Tisagenlecleucel das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dazu wird in diesem Dossier ein indirekter Vergleich der pivotalen Studie ELARA (CTL019E2202) mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL vorgelegt. In diesem Vergleich wird die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit der Wirksamkeit einer patientenindividuellen Therapie verglichen, welche somit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tisagenlecleucel wird bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie angewendet. Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wird anhand der Studie ELARA bewertet (Tabelle 1-7). Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie, in die 98 Patienten aus 13 Ländern eingeschlossen wurden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der schlechten Prognose der Patienten sowie der niedrigen Ansprechrate auf die derzeit verfügbaren Therapien war ein einarmiges Studiendesign erforderlich.

Des Weiteren werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Ergebnisse eines Vergleichs von Tisagenlecleucel (ELARA) zu einer patientenindividuellen Therapie (ReCORD-FL) vorgelegt (Tabelle 1-7). Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine internationale, retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Patientenakten, in der 187 Patienten entsprechend den Einschlusskriterien der Studie ELARA eingeschlossen wurden.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
MORTALITÄT			
Gesamtüberleben (OS)			
Tisagenlecleucel (ELARA)	98	Erheblich	Anhaltspunkt
N	10 (10,2)		
n (%) Überlebensrate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] ^A	81,6 [59,4; 92,4]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) ^B HR [95 %-KI] ^C	0,21 [0,10; 0,45]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
MORBIDITÄT			
Ansprechen			
Komplettremission (CR)			
Tisagenlecleucel (ELARA)			
N	98	Beträchtlich	Anhaltspunkt
n	67		
% [95 %-KI] ^D	68,4 [58,2; 77,4]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) ^B			
ARR [95 %-KI] ^C	31,7 [18,2; 45,2]		
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
Tisagenlecleucel (ELARA)			
N	98	Beträchtlich	Anhaltspunkt
n (%)	38 (38,8)		
Rate des PFS zu Monat 30, (%) [95 %-KI] ^A	50,6 [34,6; 64,7]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) ^B			
HR [95 %-KI] ^C	0,57 [0,38; 0,87]		
Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)			
Tisagenlecleucel (ELARA)			
N	98	Erheblich	Anhaltspunkt
n (%)	18 (18,4)		
Ereignisfreie Rate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] ^A	76,8 [65,9; 84,6]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) ^B			
HR [95 %-KI] ^C	0,29 [0,17; 0,48]		
EQ-5D VAS			
Tisagenlecleucel (ELARA)			
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>			
Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E	5,8 (1,79); [2,21; 9,43]	_H	_H
Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E	8,5 (2,36); [3,22; 13,81]		
Verbesserung um MID von ≥ 7 Punkten			
n (%)	51 (65,4)		
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	7,9 [7,0; 12,8]		
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
SF-36v2			
Tisagenlecleucel ELARA			
PCS			
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>			
Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E	0,2 (0,97); [-1,77; 2,15]	_H	_H
Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E	-1,5 (0,29); [-2,11; -0,98]		
Verbesserung um MID von ≥ 3 Punkten			
n (%)	42 (55,3)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	10,3 [7,2; N.E.]		
MCS Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Verbesserung um MID von ≥ 3 Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	1,0 (1,24); [-1,42; 3,46] 6,9 (8,04); [-8,91; 22,76] 40 (52,6) 11,8 [7,2; N.E.]		
FACT-Lym			
Tisagenlecleucel ELARA			
FACT-LymS Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Verbesserung um MID von $\geq 2,9$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	2,2 (0,64); [0,86; 3,45] 4,2 (1,27); [1,40; 7,02] 52 (67,5) 7,6 [7,0; 12,8]	_H	_H
FACT-LymTOI Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Verbesserung um MID von $\geq 5,5$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	2,8 (1,34); [0,10; 5,49] 8,3 (2,77); [2,21; 14,46] 47 (61,0) 9,2 [7,2; 19,7]		
FACT-G Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Verbesserung um MID von ≥ 3 Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	0,9 (1,60); [-2,28; 4,17] 7,1 (2,66); [1,20; 12,92] 53 (68,8) 7,6 [7,0; 13,0]		
FACT-Gesamtscore Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] ^E Verbesserung um MID von $\geq 6,5$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] ^A	3,1 (1,99); [-0,92; 7,11] 10,9 (3,66); [2,81; 18,96] 47 (61,0) 8,3 [7,2; 19,5]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
NEBENWIRKUNGEN			
UE^F			
Tisagenlecleucel (ELARA) ^G			
UE CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	35 (36,1)		
SUE, n (%)	34 (35,1)		
UESI (identifiziert), n (%)	93 (95,9)		
UESI (identifiziert) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	77 (79,4)	_I	_I
UESI (potenziell), n (%)	24 (24,7)		
UESI (potenziell) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	3 (3,1)		
SUESI (identifiziert / potenziell), n (%)	39 (40,2)		
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplettremission (<i>Complete Remission</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>; FACT-G: <i>FACT-General</i>; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i>; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LSM: <i>Least Square Means</i>; MCS: <i>Mental Component Summary</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; N.E.: <i>Nicht schätzbar (Not Estimable)</i>; OS: <i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i>; PCS: <i>Physical Component Summary</i>; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</i>; SE: <i>Standardfehler (Standard Error)</i>; SF-36v2: <i>Short Form 36 Version 2</i>; SUE: <i>Schwerwiegende UE</i>; SUESI: <i>Schwerwiegende UESI</i>; TTNT: <i>Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment)</i>; UE: <i>Unerwünschte Ereignisse</i>; UESI: <i>UE von speziellem Interesse</i></p> <p>^A95 %-KI bestimmt mittels Greenwood-Formel ^BPatienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden zu Monat 24 zensiert. ^CHR bestimmt mittels gewichteter Cox-Proportional-Hazard-Regression ^D95 %-KI bestimmt mittels Clopper-Pearson ^ELSM bestimmt mittels MMRM; 95 %-KI bestimmt mittels Normalverteilungsapproximation ^FUE exkl. krankheitsbezogener Ereignisse ^GUE werden zu „jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion“ mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer der UE von 18,6 Monaten post Infusion dargestellt. Ergebnisse weiterer Beobachtungsphasen sind den Ergebnistabellen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8) zu entnehmen. ^HEs liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Es ist beschrieben, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer patientenindividuellen Therapie teilweise verschlechtern. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich eine gleichbleibende bzw. in einigen Instrumenten verbesserte Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn. ^IEs liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, welche durch eine Dauertherapie einhergehend mit kumulativen Toxizitäten unter patientenindividuellen Therapien sehr häufig auftreten können.</p>			

Das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der entsprechenden Ereignisse wird für alle Endpunkte der einzelnen Endpunktkategorien gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV bewertet.

Mortalität*Gesamtüberleben (OS)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht für betroffene Patienten keine Chance auf Heilung. Die häufigste Todesursache der Patienten stellt das folliculäre Lymphom selbst dar. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt, wie in anderen onkologischen Indikationen auch, als das herausragende Therapieziel. Beobachtungsstudien zeigen, dass sich mit jeder weiteren Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und das Gesamtüberleben verkürzen. Für Patienten mit FL ab der 3. Therapielinie gibt es kaum spezifisch wirksame Therapieoptionen, sodass betroffene Patienten patientenindividuell behandelt werden müssen. Eine wiederholte Behandlung mit bereits angewendeten Therapien führt nur äußerst selten zu einem Therapieerfolg, sodass das FL weiter voranschreitet und zum Tod der Patienten führt.

In der **ELARA**-Studie hatten die Patienten im Median vier Vortherapien, rund ein Drittel der Patienten sogar zwischen fünf und 13 Vortherapien. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts vom 03.08.2021 lagen die Überlebensraten zu **Monat zwölf bei 96,7 %, zu Monat 24 bei 89,0 % und zu Monat 30 bei 81,6 % [95 %-KI: 59,4; 92,4]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich zwischen **ELARA und ReCORD-FL** zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko, innerhalb von 24 Monaten zu versterben, im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie signifikant **um 79 % verringert**. Der beobachtete Effekt ist mit einem **Hazard Ratio von 0,21 [95 %-KI: 0,10; 0,45]** als „dramatisch“ einzustufen. Durch die Größe des Effekts daher kann ein möglicher Einfluss im Modell nicht berücksichtigter Störgrößen vernachlässigt werden. Eine „Worst-Case“-Analyse bestätigt die Robustheit der Analyse, in der für Patienten mit fehlenden Werten der Variable „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ in ReCORD-FL die prognostisch ungünstigste Ausprägung („> 4“) angenommen wurde. Auch in diesem Fall bleibt der dramatische Effekt von Tisagenlecleucel auf das Gesamtüberleben bestehen (HR: 0,23 [95 %-KI: 0,11; 0,50]).

Die Ergebnisse des Vergleichs sind auf den deutschen Behandlungskontext sehr gut übertragbar. Die Charakteristika der Patienten aus deutschen Zentren unterscheiden sich nicht maßgeblich von denen der Gesamtkohorte von ReCORD-FL. Die Ergebnisse des Vergleichs haben demnach für die deutsche Behandlungslandschaft eine hohe Relevanz. Wie es auch vom G-BA für den deutschen Versorgungskontext in der zVT-Herleitung angemerkt wurde, erhielten alle Patienten in ReCORD-FL eine hochgradig individualisierte Therapie.

Zusammenfassend ist Tisagenlecleucel eine vielversprechende Therapieoption für mehrfach vortherafierte Patienten mit FL, die zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führt. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 1 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

Morbidität

Ansprechen

Das Erreichen einer Komplettremission (CR) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine entscheidende Größe für den Therapieerfolg und einer der wichtigsten Faktoren zur Einschätzung des langfristigen Nutzens der Therapie. Die Komplettremission steht zudem im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Unter den derzeit angewendeten Chemoimmuntherapien nimmt der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission erreichen, von der Initialtherapie (71 %) bis hin zur dritten Therapielinie (44 %) deutlich ab; diese Abnahme steht im Zusammenhang mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit. Aufgrund dieser Prognose ist das Rezidiv für Patienten in Remission eine Hauptsorge, die für Patienten sogar eine psychoonkologische Betreuung notwendig machen kann. Für mehrfach vorbehandelte Patienten besteht aus diesem Grund ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, die ein tiefes und langfristiges Ansprechen ermöglicht.

In der **ELARA**-Studie wiesen zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (03.08.2021, mediane Beobachtungsdauer: 21,1 Monate) **68,4 % der Patienten eine Komplettremission (CR)** nach Auswertung durch das IRC auf. Die mediane Ansprechdauer wurde zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

Im Vergleich dazu wiesen in der adjustierten Population von **ReCORD-FL nur 37,3 %** der Patienten eine Komplettremission auf. Der adjustierte indirekte Vergleich ohne Brückenkompator dieser beiden Studien zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel zu einer um **31 Prozentpunkte** höheren Wahrscheinlichkeit führt, eine Komplettremission zu erreichen.

Dass durch eine Tisagenlecleucel-Behandlung eine dauerhafte Remission über mehrere Jahre erreicht werden kann, zeigen Daten einer Studie der *University of Pennsylvania*, in welcher 14 Patienten mit FL mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (mediane Ansprechdauer nicht erreicht, 5-Jahres-Ansprechrage 60 %).

Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das progressionsfreie Überleben ein entscheidender Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Unter der Behandlung mit den derzeit üblichen Therapieoptionen verkürzt sich das PFS von der Initialtherapie bis zu der dritten Therapielinie drastisch von durchschnittlich 6,6 Jahren auf 10 Monate bzw. von 4,73 auf 0,48 Jahre im Median. Das Auftreten eines Progressionsereignisses ist gleichbedeutend mit dem Scheitern der Therapie. Eine weitere erfolgsversprechende Behandlung ist oftmals aufgrund des Mangels an weiteren, spezifisch wirksamen Therapieoptionen nicht möglich.

Die mediane Beobachtungsdauer des PFS in der Studie ELARA betrug 14,3 Monate. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie im Median vier Vortherapien erhalten, ein Drittel der Patienten war sogar mit fünf bis 13 Therapien vorbehandelt. Bis zum im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 03.08.2021 kam es in der Studienpopulation zu 38 PFS-Ereignissen. Die Rate des **PFS** (nach Beurteilung durch das IRC) lag nach 30 Monaten Studiendauer bei **50,6 % (95 %-KI: [34,6; 64,7])**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der adjustierte indirekte Vergleich der PFS-Ergebnisse aus der **ELARA**-Studie mit den Ergebnissen aus der **ReCORD-FL**-Studie zeigt 24 Monate nach einer Tisagenlecleucel-Infusion eine im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (**HR: 0,57 [95 %-KI: 0,38; 0,87]**).

Eine Fallserie der *University of Pennsylvania*, die von Patienten mit einer besonders langen Nachbeobachtungszeit von über 60 Monaten berichtet, unterstreicht den langanhaltenden Effekt einer Behandlung mit Tisagenlecleucel. Es konnte gezeigt werden, dass bei 43 % der 14 Patienten mit rezidiviertem / refraktären FL selbst fünf Jahre nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel keine Progression aufgetreten war bzw. die Patienten nicht verstorben waren.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)

Die Zeit bis zur Folgebehandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiger Indikator für die Beurteilung des langfristigen Therapieerfolgs, denn bei anhaltender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit ist ein Therapiewechsel nicht erforderlich. Die Patienten empfinden das Erreichen einer therapiefreien Zeit als große Erleichterung, sodass der langfristige Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten unmittelbar beeinflusst. Patienten in Remission belastet die konstante Sorge sehr, ein Rezidiv zu erleiden, was zur Folge hat, dass einige Patienten eine zusätzliche psychoonkologische Betreuung zum Umgang mit der Rezidivangst benötigen.

Das Herauszögern oder Verhindern der Notwendigkeit einer Folgetherapie ist demnach ein wichtiges Therapieziel, das durch die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel erreicht werden kann. Durch die Einmalgabe ist ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder Patientenpräferenzen grundsätzlich ausgeschlossen. In der **ELARA**-Studie lagen die ereignisfreien Raten (d. h. kein Beginn einer Folgebehandlung) zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (03.08.2021) zu **Monat 12 bei 85,0 %, zu Monat 24 bei 76,8 % und zu Monat 30 ebenfalls bei 76,8 % [95 %-KI: 65,9; 84,6]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der **ELARA- und ReCORD-FL**-Studie zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko einer Folgebehandlung im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach 24 Monaten signifikant **um 71 % verringert**. Der beobachtete Effekt auf die Zeit bis zur Folgebehandlung ist mit einem **Hazard Ratio von 0,29 [95 %-KI: 0,17; 0,48]** als „dramatisch“ einzustufen.

Zusammenfassend geht eine verlängerte Zeit bis zur Folgebehandlung vor allem mit der Erleichterung der Patienten über eine therapiefreie Zeit einher, wobei dies unter anderem eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verringerung behandlungsbedingter Toxizitäten, ein verringertes Risiko für behandlungsassoziierte Mortalität und ein reduziertes Risiko einer Transformation in ein aggressives Lymphom impliziert. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

Wie bereits beschrieben sind FL-Patienten häufig wiederkehrenden Rezidiven einhergehend mit sich verschlechternder Prognose ausgesetzt. Die Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien haben häufig einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten als die Symptome der Erkrankung selbst. Bei der Anwendung von Therapien, die typischerweise in späteren Therapielinien eingesetzt werden (z. B. Idelalisib und Duvelisib), treten teilweise erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen auf, wie z. B. Hepatotoxizität, Sepsis, Diarrhöe, Pneumonitis und Darmperforation, die den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten stark beeinflussen können.

In der **ELARA**-Studie war nach der Tisagenlecleucel-Infusion über den Studienverlauf eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) anhand der Veränderung des LSM im Vergleich zur *Baseline* beobachtbar (**Monat 12: 5,8 Punkte [95 %-KI: 2,21; 9,43], Monat 24: 8,5 Punkte [95 %-KI: 3,22; 13,81]**). Im Studienverlauf zeigten **65,4 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie der allgemeine Gesundheitszustand teilweise verschlechtert. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich ein leicht verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zum Studienbeginn.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2*

Einige Studien weisen darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Erkrankung ebenso wie durch die bisherigen FL-Therapien negativ beeinflusst wird. So wurde eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten nach der Behandlung mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in einigen Bereichen des SF-36 gemessen. Ebenfalls wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neuropathien unter Behandlung mit Chemotherapien und einer Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten mit FL festgestellt.

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie ein stabiler Verlauf der Werte für die *Physical Component Summary* (PCS) des SF-36 sowie eine Verbesserung der Werte der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mental Component Summary (MCS) gegenüber der *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des LSM der PCS gegenüber der *Baseline* betrug 0,2 Punkte [95 %-KI: -1,77; 2,15] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um -1,5 Punkte [95 %-KI: -2,11; 0,98] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für die MCS betrug 1,0 Punkte [95 %-KI: -1,42; 3,46] zu Monat 12 und 6,9 Punkte [95 %-KI: -8,91; 22,76] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **55,3 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung in der PCS um mindestens 3 Punkte und **52,6 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung in der MCS um mindestens 3 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert. Anhand der Daten zum SF-36 kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion nicht messbar beeinträchtigt wird bzw., insbesondere in der mentalen Komponente (MCS), eine Verbesserung nach Behandlung auftreten kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym

Beim FACT-Lym handelt es sich um ein validiertes, krankheitsspezifisches Instrument für Lymphom-Patienten, durch dessen Verwendung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Krankheitsstatus der Patienten mit FL nachgewiesen werden konnte. So führte z. B. das Auftreten von Rezidiven zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Anhand des FACT-Lym konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Patienten während der Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen des FL, wie z. B. einer Chemotherapie, verschlechtert hat.

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie eine Verbesserung der Werte sämtlicher Skalen sowie im Gesamtscore im Vergleich zur *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des FACT-LymS gegenüber der *Baseline* betrug 2,2 Punkte [95 %-KI: 0,86; 3,45] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um 4,2 Punkte [95 %-KI: 1,40; 7,02] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-LymTOI betrug 2,8 Punkte [95 %-KI: 0,10; 5,49] zu Monat 12 und 8,3 Punkte [95 %-KI: 2,21; 14,46] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-G betrug 0,9 Punkte [95 %-KI: -2,28; 4,17] zu Monat 12 und 7,1 Punkte [95 %-KI: 1,20; 12,92] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-Gesamtscore betrug 3,1 Punkte [95 %-KI: -0,92; 7,11] zu Monat 12 und 10,9 Punkte [95 %-KI: 2,81; 18,96] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **67,5 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymS um mindestens 2,9 Punkte und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymTOI um mindestens 5,5 Punkte. **68,8 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert zeigten eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevante Verbesserung im FACT-G um mindestens 3 Punkte und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-Gesamtscore um mindestens 6,5 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert. Anhand der Daten zum FACT-Lym kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion verbessert werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Viele Patienten mit einem follikulären Lymphom durchlaufen eine größere Anzahl von aufeinanderfolgenden Therapien. Bei wiederholter Anwendung von Chemoimmuntherapien beeinflusst die akkumulierte Toxizität den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten unter anderem so stark, dass Toxizität einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei 47 – 56 % der Patienten ist. Bei den derzeitigen, spezifisch in späteren Therapielinien zugelassenen Wirkstoffen, wie z. B. Idelalisib und Duvelisib, brachen 22 – 29 % der Teilnehmer in den Zulassungsstudien die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind dabei schwere Neutropenien, Hepatotoxizität, schwere Diarrhoe / Colitis sowie schwere Hautreaktionen.

Tisagenlecleucel hat gegenüber den herkömmlichen Therapien insbesondere für FL-Patienten entscheidende Vorteile hinsichtlich des Sicherheitsprofils: Aufgrund der Einmalgabe kann der Therapieerfolg nicht durch einen Abbruch der Behandlung gefährdet werden und es kommt nicht zu akkumulierter Toxizität.

Die beobachteten UE traten in der **ELARA**-Studie überwiegend innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. In diesem Zeitraum wurden UE bei 84,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE bei 21,6 % und SUE bei 23,1 %.

Die Frequenz der UE nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden UE bei 63,5 % und mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 22,4 % der Patienten beobachtet. Ähnlich verhielt es sich mit den schweren UE (18,8 % und 7,1 %) und den SUE (16,7 % und 5,9 %).

Über den gesamten Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion betrachtet, wurde in der **ELARA**-Studie bei 90 % der Patienten mindestens ein UE festgestellt. 36 % der Patienten erlitten im gleichen Zeitraum mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), 35 % mindestens ein SUE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Identifizierte UESI, d. h. UE, die zuvor als besonderes Risiko der Anwendung von Tisagenlecleucel identifiziert worden waren, traten in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 90,7 % der Patienten auf, während potenzielle UESI, also solche, bei denen ein besonderes Risiko vermutet wird, bei etwa 12,4 % der Patienten beobachtet wurden. SUESI (identifiziert oder potenziell) wurden ebenfalls nur bei 25,8 % der Patienten beobachtet. Die Frequenz der UESI nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. So wurde im Zeitraum von 8 Wochen bis 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 72,9 % der Patienten ein identifiziertes UESI, bei 12,5 % ein potenzielles UESI und bei 16,7 % ein SUESI beobachtet. Mehr als ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion sank die Inzidenz der UESI weiter auf 21,2 % für identifizierte UESI, 3,5% für potenzielle UESI und 8,2 % für SUESI.

Besondere Bedeutung innerhalb der UESI haben schwerwiegende neurologische Ereignisse (SNE) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Ein CRS trat innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 48,5 % der Patienten auf, wobei der CTCAE-Grad dieser Ereignisse in nur einem Fall größer oder gleich 3 war. In dem Zeitraum von mehr als 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion wurde ein CRS nur noch bei 2,1 % der Patienten beobachtet. SNE traten innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 10 % der Patienten auf und wurden mehr als ein Jahr nach der Behandlung nicht mehr beobachtet.

Es kam im Studienverlauf bis zum aktuellen Datenschnitt vom 03.08.2021 zu einem UE-bedingten Todesfall, der als nicht im ursächlichen Zusammenhang mit Tisagenlecleucel bewertet wurde.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, die durch eine Dauertherapie und kumulative Toxizitäten unter der patientenindividuellen Therapie sehr häufig auftreten. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE, wie häufig bei den bestehenden Therapieoptionen, ist durch die Einmalgabe von Tisagenlecleucel ausgeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel, d. h. mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, besteht bis heute keine Chance auf Heilung. Damit gehören die Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Hochrisikogruppe und sind häufig bereits doppelt-refraktär, mit mehrfachen Rezidiven und einem frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch. Für diese Patienten stehen derzeit primär Therapien mit einem umfangreichen Nebenwirkungsprofil zur Verfügung: Chemoimmuntherapien oder PI3K-Inhibitoren mit hoher Toxizität und wiederholtem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen. Diese Therapien führen zu starken Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patienten.

Die erneute Behandlung mit Therapieoptionen, die zuvor bereits angewendet wurden, lassen nur äußerst geringe Erfolgchancen auf ein Ansprechen erwarten. Zusätzlich besteht das Risiko der histologischen Transformation in ein aggressives Lymphom, welches die Prognose der Patienten zusätzlich verschlechtert. Daher besteht für diese Patienten ein großer therapeutischer Bedarf, der durch die hochwirksame, zielgerichtete und einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel gedeckt wird.

Tisagenlecleucel wurde mit dem Ziel entwickelt, die bestehende Therapielandschaft grundlegend zu ändern und den Patienten eine potenziell kurative Therapie zu bieten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

So bestätigt der Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie das **Überleben** der Patienten erheblich verlängert. Die Effektstärke ist hierbei von einem Ausmaß, das einem dramatischen Effekt entspricht. Die langfristige Wirkung von Tisagenlecleucel in der Endpunktkategorie **Morbidität** verdeutlicht der dramatische Effekt im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung. Darüber hinaus zeigen sich auch für die Endpunkte Ansprechen und PFS signifikante Vorteile für Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird durch Tisagenlecleucel nicht beeinträchtigt bzw. verbessert sich gegenüber der *Baseline* teilweise. Die beobachteten **Nebenwirkungen** traten vorrangig in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und führten zu keinen langfristigen Einschränkungen für die behandelten Patienten. Gleichzeitig werden durch die kurze Behandlungsdauer und das günstigere Nebenwirkungsprofil von Tisagenlecleucel die teils erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten der derzeitig verwendeten Therapien vermieden.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten vergleichenden Daten basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich der pivotalen Studie ELARA und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL. Bereits vor der Gewichtung auf Basis der *Propensity Score Odds* wiesen beide Populationen annähernd Strukturgleichheit auf. Mögliche relevante Confounder wurden im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt. In der Gesamtschau kann eine hinreichende Ergebnissicherheit bei der Beurteilung der Effekte festgestellt werden.

Zusammengefasst ergibt sich somit für Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei der Zielpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit FL, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und nach der letzten Therapie refraktär oder rezidiert sind.

Die Patienten im Anwendungsgebiet gehören zu einer Hochrisikogruppe. Sie sind häufig doppelt-refraktär mit hohem FLIPI-Score¹, haben in der Vergangenheit mehrere Rezidive erlitten und sind oft durch einen frühen Progress nach der letzten Therapie gekennzeichnet. Viele der Patienten haben bereits deutlich mehr als zwei Therapielinien durchlaufen. Das Intervall von Therapiebeginn bis zum Progress verkürzt sich dabei mit jeder Linie, mit jedem Progress verschlechtert sich die Prognose deutlich. Patienten, die ein schlechtes Ansprechen auf die Erstlinientherapie aufweisen, haben zudem ein besonders hohes Risiko für eine histologische Transformation, die mit einem aggressiven Krankheitsverlauf einhergeht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für das folliculäre Lymphom ist ein wiederkehrender, rezidivierender Verlauf charakteristisch. Generell weisen Patienten, die nicht auf die initiale Immunchemotherapie ansprechen und / oder nach der Erstlinientherapie einen frühen Progress zeigen, eine besonders schlechte Prognose auf. Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich zudem in einem fortgeschrittenen

¹Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI): Für die prognostische Differenzierung gemäß FLIPI-Score werden folgende Faktoren berücksichtigt: > 60 Jahre, > 4 befallene Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium III oder IV, Hämoglobin < 12 g/dl sowie Laktatdehydrogenase (LDH) erhöht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsstadium. Bei diesen Patienten besteht ein akutes Risiko für eine histologische Transformation in ein aggressives Lymphom, das mit einer zusätzlichen Verschlechterung der Prognose einhergeht.

Patienten in dieser Hochrisikogruppe werden derzeit palliativ behandelt, wobei häufig die Behandlung mit zuvor bereits angewendeten Therapieoptionen im Sinne eines erneuten Therapieversuchs erfolgt. Dabei sinkt die Dauer des Ansprechens bei einem Teil der Patienten mit jeder weiteren Therapielinie sukzessive. Betroffene Patienten leiden dabei nicht nur unter der langwierigen Behandlung, sondern auch an den erheblichen Nebenwirkungen und den psychischen Auswirkungen, die mit einer spürbaren Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Der therapeutische Bedarf für diese Patienten ist entsprechend sehr hoch.

Durch die Therapie mit Tisagenlecleucel kann dieser erhebliche therapeutische Bedarf nun gedeckt werden. Die hohe Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel in der Indikation FL bieten den Patienten einen hocheffektiven Ansatz, der langfristige Krankheitsfreiheit versprechen kann. Für die Patienten kann Tisagenlecleucel dabei durch das innovative Wirkprinzip als Einmaltherapie und die lediglich kurzzeitig auftretenden und beherrschbaren Nebenwirkungen ein Ausweg aus der bisherigen, dauerhaften Behandlung mit ihren erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten sein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	667 [647 – 686]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Erheblich	667 [647 – 686]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	269.245,66 € + krankenhaushausindividuell – 271.113,75 € + krankenhaushausindividuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Patientenindividuelle Therapie				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht zutreffend. ¹	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht zutreffend. ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zVT wurde daher nicht bestimmt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Tisagenlecleucel (Kymriah) muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist.

Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und darf nur intravenös angewendet werden. Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem / den Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Bei FL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 6 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H₁-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall.

Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und / oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet. In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom bei FL-Patienten zwischen 1 und 14 Tagen (medianer Zeitpunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Auftretens nach 4 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms lag bei FL-Patienten bei 4 Tagen.

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Kymriah.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kymriah hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

- Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und die Gewährleistung der Patientensicherheit, unter anderem bei einem Auftreten der Car-T- Zellspezifischen Nebenwirkungen, ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich
- Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung: Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10- GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der *German Lymphoma Alliance* (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.
- Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie: Bei Erwachsenen Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / *European Bone Marrow Transplantation Registry* (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre und die Teilnahme an Studien der *German Lymphoma Alliance* (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.
- Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:
 - Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
 - Strahlentherapie
 - Pathologie
 - diagnostische Radiologie