

Zusammenfassende Dokumentation

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

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, nach Vortherapie)

Vom 18. Juni 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	45
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	120

5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	128
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	131
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	135
5.6	Stellungnahme der Amgen GmbH	140
5.7	Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP	147
D.	Anlagen	175
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	187

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Tislelizumab in dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Tislelizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 4. Juli 2024 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 25. November 2024 hat Tislelizumab die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP \geq 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score \geq 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“, „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ und „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression \geq 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ erfolgte am 8. Juli 2024. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Tislelizumab mit dem Anwendungsgebiet „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tislelizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab als Monotherapie:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)
oder
- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
- Nivolumab
oder
- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))
oder
- Atezolizumab
oder
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Nintedanib, Osimertinib, Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zugelassen.

Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF-, EGFR-, Exon20-, HER-2, KRAS G12C-, METex14, ROS1- oder RET-Mutationen.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib (Beschluss vom 20.10.2016)
- Atezolizumab (Beschluss vom 16.03.2018)
- Nintedanib (Beschluss vom 18.06.2015)
- Nivolumab (Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016)

- Pembrolizumab (Beschluss vom 02.02.2017)
- Ramucirumab (Beschluss vom 01.09.2016)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ sowie eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.

Gemäß Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der AkdÄ soll Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie, sofern in der Erstlinientherapie auf die Einbeziehung eines Immuncheckpoint-Inhibitors verzichtet wurde und keine Kontraindikationen bestehen, ein PD1- bzw. PD-L1 Antikörper angeboten werden. Diesbezüglich werden Atezolizumab, Nivolumab (jeweils unabhängig vom PD-L1-Status) und Pembrolizumab (PD-L1 \geq 1%) genannt. Für Patientinnen und Patienten, welche als Erstlinienbehandlung eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, kommt in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation eine weitere antineoplastische Therapie in Betracht, insbesondere unter Berücksichtigung der Tumorphistologie. Diesbezüglich werden in den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Pemetrexed als Therapieoptionen genannt. Aufgrund der jeweiligen Zulassungen ist Pemetrexed nicht bei überwiegend plattenepithelialer Histologie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt.

Insgesamt lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation bereits den Standard in der Erstlinientherapie darstellt. Sofern die Patientinnen und Patienten bisher jedoch keine Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen Immuncheckpoint-

Inhibitoren vorliegen, wird in der Zweitlinie eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumore eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie hervor. Daher sieht die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei PD-L1 negativen Tumoren, nur in diesem Fall, in den zytotoxischen Chemotherapeutika eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In den Nutzenbewertungen zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab (plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Tumorhistologie), Pembrolizumab und Atezolizumab wurde zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Nivolumab: Beschlüsse vom 4. Februar und 20. Oktober 2016, Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für den Wirkstoff Afatinib, der bei plattenepithelialer Histologie zugelassen ist, zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Auch für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).

Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Afatinib sowie Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Insgesamt werden Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei stellt Docetaxel nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren, Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

- a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 303 zum Vergleich von Tislelizumab mit Docetaxel vor. Die Studie wurde zwischen November 2017 und Januar 2024 in 109 Studienzentren in Asien, Osteuropa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression nach Behandlung mit mindestens einer vorherigen platinbasierten Therapie aufwiesen, jedoch nicht mehr als zwei vorherige Linien einer systemischen Chemotherapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zum Studieneinschluss die Testung des PD-L1-Expressionsstatus vorgesehen. Der Studieneinschluss erfolgte jedoch unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

Insgesamt wurden 805 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab (N = 535) oder Docetaxel (N = 270) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinie (Zweit- vs. Drittlinie) und PD-L1-Expression (≥ 25 % vs. < 25 %).

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen in Zyklen von 3 Wochen weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung war gemäß Studienplanung bis zur Krankheitsprogression, jeweils bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen. Im Interventionsarm konnte die Behandlung auch über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientin beziehungsweise der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin von der Behandlung profitierte, keine Verschlechterung der Symptome oder inakzeptable Toxizität vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie RATIONALE 303 ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zum 3. Datenschnitt vom 18. Januar 2024 vor. Es handelt sich dabei um die Auswertung zum Studienende. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung

In die Studie RATIONALE 303 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Expressionsstatus eingeschlossen. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der in der Studie eingesetzte Komparator Docetaxel jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren eine geeignete Therapieoption dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist damit ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 303 relevant, die einen negativen PD-L1-Expressionsstatus aufweist. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der im Dossier abgebildete prozentuale Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen mit dem Tumour Proportion Score (TPS) gleichzusetzen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewertete Teilpopulation wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für Tislelizumab umfasst diese 214 und für Docetaxel 103 der randomisierten Patientinnen und Patienten.

Auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus $< 1\%$) möglich. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus $\geq 1\%$) liegen aus der Studie RATIONALE 303 dagegen keine geeigneten Daten vor. Der G-BA sieht es daher als sachgerecht an, eine Aufteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vorzunehmen.

a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ liegen keine Daten vor.

a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die

Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor.

Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen ($> 50\%$) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.

Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll

interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie RATIONALE 303 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab gegenüber Docetaxel.

Spezifische UE

Immunvermittelte UEs

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu den immunvermittelten UEs vor, die jedoch dennoch nicht geeignet sind, die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Die Auswertungen basieren zwar auf einer angemessenen PT-Sammlung, jedoch wurden nicht alle Ereignisse der aufgeführten PTs als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine Auswahl dieser PTs bei Erfüllen bestimmter Bedingungen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zu den im Dossier eingereichten Auswertungen übermittelt. Es wurden allerdings keine Auswertungen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse nachgereicht. Für die Nutzenbewertung liegen somit weiterhin keine geeigneten Daten vor. Bei den immunvermittelten UEs handelt es sich um therapeutische relevante und bekannte Nebenwirkungen von Tislelizumab, wie von anderen Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs; darin enthalten: Neutropenie, Leukopenie und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)) und Untersuchungen (schwere UEs; darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils schwere UEs)), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Fazit zu Nebenwirkungen:

Insgesamt zeigt sich für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel eine statistisch signifikante Verbesserung bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE überwiegend Vorteile feststellen. Zu immunvermittelten UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platinbasierten Chemotherapie liegen Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Docetaxel vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13. Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.

Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) keine bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität vorliegen. Ebenfalls liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Zudem wird berücksichtigt, dass die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach

vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab:

„Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.“

In der Studie RATIONALE 303 wurde Tislelizumab gegenüber Docetaxel verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie. Für die weiteren Endpunkte der Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenso keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.

Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie keine bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität sowie keine bewertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Zudem ist die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tislelizumab ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich maßgeblich aus den folgenden Aspekten ergeben:

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose anhand der Addition der Anteilswerte aus verschiedenen Quellen, was zu Unsicherheiten führt, da die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Betrachtungszeiträume in den drei unterschiedlichen Datengrundlagen nicht gegeben ist. Zudem bestehen weitere Unsicherheiten in den einzelnen Publikationen hinsichtlich der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit NSCLC sowie der Stadienverteilung.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024 ist ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befunden haben. Außerdem wurden keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB/IIIC progredieren und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 15 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB/IIIC in das Stadium IV erfasst werden, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben.

Der herangezogene Anteilswert der unteren Grenze der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, ist mit Unsicherheiten behaftet, da er ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der oberen Grenze basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse: Zum einen wurden teilweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie erhalten haben. Zum anderen kann der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Zudem wurden im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum weitere Behandlungsoptionen zugelassen, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen können.

Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die nach der Erstlinie weitere Therapielinien infrage kommen, könnten an der Obergrenze ausgehend von Patientinnen und Patienten mit Progress nach vorheriger Therapielinie ggf. weitere Patientinnen und Patienten hinzukommen. Des Weiteren ist anzumerken, dass er in die Berechnung auch diejenigen mit einbezieht, die keine systemische Therapie erhalten haben.

Zudem ist anzumerken, die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine alleinige Chemotherapie erhalten, insofern mit Unsicherheiten behaftet ist, dass gemäß aktueller Leitlinien insbesondere im metastasierten Krankheitsstadium bereits in der Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie angeboten werden soll, die unabhängig vom PD-L1-Status bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor enthält. Davon ausgehend ist die Aussagekraft des angesetzten Anteils einer alleinigen platinbasierten Chemotherapie für den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierter Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)				
Pemetrexed	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Nivolumab				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Atezolizumab				
Atezolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2- 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

²Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)					
Docetaxel	$\frac{75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 143,3 \text{ mg}}$	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)					
Pemetrexed	$\frac{500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 955 \text{ mg}}$	955 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
Nivolumab					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab					
Atezolizumab	1875 mg	1875 mg	1 x 1875 mg	17,4	17,4 x 1875 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)					
Docetaxel	$\frac{75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 143,3 \text{ mg}}$	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1392 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 100 g	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,30 €	1,77 €	0,00 €	2 759,53 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	85,64 €	1 453,30 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 1000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
zu bewertendes Arzneimittel							
nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Pemetrexed							
Dexamethason ^{3,4} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ⁵ (350 – 1 000 µg/Tag, p.o.)	100 TAB à 400 µg	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 € – 106,58 €
Vitamin B12 ⁴ (1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, i.m.)	10 ILO à 1000 µg	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	5,8	4,30 €
Docetaxel							
Dexamethason ^{3,4} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2 €	75,55 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten; ILO = Injektionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

³ Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

⁴ Festbetrag

⁵ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

Mit Schreiben vom 6. Mai 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Mai 2025 3. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie)

Vom 18. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juni 2025 (BAnz AT 29.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2025 zu dem Anwendungsgebiet: „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Tislelizumab

Beschluss vom: 18. Juni 2025

In Kraft getreten am: 18. Juni 2025

BAnz AT 08.08.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Juli 2024):

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierter Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)
oder
- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
- Nivolumab
oder
- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))
oder
- Atezolizumab
oder
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel:

- a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 1 %
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $<$ 1 %
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Vorteil beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13. Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil in der Gesamtrate der schweren UE. Im Detail überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-128) und dem Addendum (A25-63), sofern nicht anders indiziert.

Studie RATIONALE 303:

- Offene, parallele, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie
- Tislelizumab versus Docetaxel
- Datenschnitt vom 18.01.2024

Relevante Patientenpopulation: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %

Mortalität

Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	214	15,4 [13,2; 18,2] 166 (77,6)	103	11,7 [8,8; 14,9] 82 (79,6)	0,79 [0,61; 1,03] 0,084

Morbidität

Progressionsfreies Überleben²					
	214	2,3 [2,14; 4,04] 192 (89,7)	103	2,9 [2,14; 4,17] 81 (78,6)	0,85 [0,65; 1,11] 0,232
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c					
keine geeigneten Daten ^d					
EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c					
Alopezie	214	n. e. [33,1; n. b.] 34 (15,9)	103	0,8 [0,8; 1,4] 67 (65,0)	0,09 [0,06; 0,14] < 0,001
Husten, Dysphagie, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm/Schulter; Brust; Andere), periphere Neuropathie, Mundschmerzen	keine geeigneten Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^c					
keine geeigneten Daten ^d					

² Daten aus Modul 4 des Nutzenbewertungs-Dossiers vom 20. Dezember 2024.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ C30	
	keine geeigneten Daten ^d

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	213	0,5 [0,4; 0,7] 209 (98,1)	98	0,2 [0,1; 0,3] 95 (96,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	213	22,4 [16,6; 48,2] 72 (33,8)	98	n. e. 26 (26,5)	0,87 [0,55; 1,37] 0,549
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	213	16,4 [10,7; 21,7] 91 (42,7)	98	0,3 [0,3; 1,0] 71 (72,4)	0,25 [0,18; 0,35] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	213	n. e. 23 (10,8)	98	n. e. 13 (13,3)	0,59 [0,29; 1,19] 0,134
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten ^e				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	213	14,5 [7,4; 20,4] 86 (40,4)	98	2,1 [1,0; 10,6] 53 (54,1)	0,46 [0,32; 0,66] < 0,001
Asthenie (PT, UE)	213	n. e. 33 (15,5)	98	n. e. 22 (22,4)	0,5 [0,28; 0,87] 0,012
Schlaflosigkeit (PT, UE)	213	n. e. 12 (5,6)	98	n. e. 11 (11,2)	0,36 [0,15; 0,83] 0,013
Alopezie (PT, UE)	213	n. e. 2 (0,9)	98	1,6 [0,7; 5,1] 52 (53,1)	0,01 [0,003; 0,05] < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	213	n. e. [48,2; n. b.] 30 (14,1)	98	n. e. 4 (4,1)	2,87 [1,00; 8,21] 0,040

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE ^f)	213	n. e. 14 (6,6)	98	4,6 [1,6; n. b.] 45 (45,9)	0,09 [0,05; 0,17] < 0,001
darin enthalten:					
Neutropenie (PT, schweres UE ^f)	213	n. e. 2 (0,9)	98	n. e. [7,2; n. b.] 26 (26,5)	0,03 [0,01; 0,12] < 0,001
Leukopenie (PT, schweres UE ^f)	213	n. e. 1 (0,5)	98	n. e. 17 (17,3)	RR: 0,03 [0,004; 0,20] < 0,001
febrile Neutropenie (PT, schweres UE ^f)	213	n. e. 0 (0)	98	n. e. 16 (16,3)	RR: 0,01 [0,001; 0,23] < 0,001
Untersuchungen (SOC, schweres UE ^f)	213	n. e. 15 (7,0)	98	n. e. [5,4; n. b.] 36 (36,7)	0,13 [0,07; 0,24] < 0,001
darin enthalten:					
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE ^f)	213	n. e. 2 (0,9)	98	n. e. 28 (28,6)	0,01 [0,002; 0,10] < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schweres UE ^f)	213	n. e. 1 (0,5)	98	n. e. 25 (25,5)	0,02 [0,002; 0,11] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE ^f)	213	n. e. [48,5; n. b.] 19 (8,9)	98	n. e. 16 (16,3)	0,37 [0,19; 0,74] 0,004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE ^f)	213	n. e. 14 (6,6)	98	n. e. 13 (13,3)	0,45 [0,21; 0,96] 0,034
<p>^a Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), und Therapielinie (Zweite vs. dritte Therapielinie)</p> <p>^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^c Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>^d zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 der Nutzenbewertung des IQWiG, sowie Abschnitt 2.1 des Addendums</p> <p>^e zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 der Nutzenbewertung des IQWiG, sowie Abschnitt 2.3 des Addendums</p> <p>^f operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR =</p>					

relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

- a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %
circa 440 bis 970 Patientinnen und Patienten
- a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %
circa 250 bis 650 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab	75 142,25 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)	
Docetaxel	8 527,22 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	75,55 €
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	
Pemetrexed	18 621,48 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	133,14 € – 186,43 €
Nivolumab	
Nivolumab	75 862,26 €
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %))	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Atezolizumab	
Atezolizumab	67 771,78 €
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	
Docetaxel	8 527,22 €
Nintedanib	32 010,55 €
Gesamt:	40 537,77 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	75,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel (Mono- oder Kombinations-therapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100 €	1	26,1	2 610 €

	mit monoklonalen Antikörpern				
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

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

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierter Chemotherapie

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 08.08.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Tislelizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vorthera)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tislelizumab
- **Handelsname:** Tevimbra
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1128)

Modul 1

(PDF 673,68 kB)

Modul 2

(PDF 593,61 kB)

Modul 3

(PDF 1,70 MB)

Modul 4

(PDF 6,47 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 34,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tislelizumab (Tevimbra)

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab als Monotherapie:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
- Nivolumab oder
- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1%)) oder
- Atezolizumab oder
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Stand der Information: Mai 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,71 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 211,10 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2025
 - Mündliche Anhörung: 05.05.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tislelizumab - 2025-01-01-D-1128*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vorthera

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Mai 2025 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BeiGene Germany GmbH	22.04.2025
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	11.04.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	15.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2025
Pfizer Pharma GmbH	22.04.2025
Amgen GmbH	22.04.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	23.04.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Stolskij	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Pägelow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Bösl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Miede	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Mall	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Möhrmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Denecke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, AIO						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. von Sydow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Regeneron						
Fr. Heitzig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hellinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra® IQWiG-Bericht – Nr. 1968 Projekt: A24-128 Version: 1.0 Stand: 27.03.2025 Veröffentlichung: 01.04.2025
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorwort zur Stellungnahme</u></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Tislelizumab für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1968), die am 01.04.2025 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>Parallel wurden die folgenden Anwendungsgebiete bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliales NSCLC in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1966)• Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliales NSCLC mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1967)	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Area Positivity, (TAP)-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1969)• Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1970)• Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1961). <p><u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab</u></p> <p>Die Zulassung für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie wurde am 08.07.2024 durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel Tislelizumab auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Tislelizumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bildeten die Daten der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 303. Die randomisierte, kontrollierte Studie RATIONALE 303 entspricht gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe Ib (2). Die Studie wurde unter Berücksichtigung der Patientensicherheit als Open-Label Studie konzipiert. Zur Reduktion der Verzerrung hatte nur vordefiniertes Studienpersonal Zugriff auf klinische Daten des elektronischen Datenerfassungssystems. Personen mit Zugriff auf patientenindividuelle Daten war es untersagt, Datenzusammenfassungen zu erstellen oder Daten weiterzugeben. Die Endpunkte wurden nach den prä-spezifizierten Vorgaben des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP) und des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP) erstellt, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann (3, 4). Die Daten zur Sicherheit wurden im vorliegenden Dossier, wie in den Studienunterlagen präspezifiziert, anhand des Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)-Zeitraums dargestellt. Diese Herangehensweise stellt aus Sicht der BeiGene Germany GmbH einen konservativen und sachgerechten Ansatz dar, da durch den TEAE-Zeitraum eine zeitliche Nähe zu den jeweiligen Interventionen gewährleistet wird. Damit wird eine Assoziation der auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) zur Therapie ermöglicht, wodurch eine genauere Interpretation hinsichtlich einer behandlungsbedingten Ursache sichergestellt wird. In Modul 4 D</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des vorliegenden Dossiers werden neben der Sicherheit patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Endpunkte und ihre Operationalisierung sind validiert, akzeptiert und als patientenrelevant zu erachten (5).</p> <p>Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie RATIONALE 303 daher in Übereinstimmung mit dem IQWiG als niedrig einzustufen, sodass eine hohe Studienqualität, Ergebnissicherheit und Aussagekraft vorliegen (6).</p> <p>In die Studie RATIONALE 303 wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab gegenüber Docetaxel zu untersuchen.</p> <p>Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach vorheriger platinbasierter Therapie ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Behandlung erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zeigen, dass Tislelizumab bei Erwachsenen mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach vorheriger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Therapie mit Docetaxel führt. Zudem zeichnet sich Tislelizumab durch eine gute Verträglichkeit im Vergleich zu Docetaxel aus. Insbesondere schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) traten unter einer Behandlung mit Tislelizumab seltener auf als unter Docetaxel. Tislelizumab unterstreicht seinen hohen Stellenwert zusätzlich durch die Aufnahme in die aktuelle Onkopedia-Leitlinie, was seine Relevanz für die Behandlung des NSCLC zeigt (7).</p> <p><u>Nutzenbewertung</u></p> <p>Gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 09. Februar 2022 wurden für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1128) bestätigt (8, 9):</p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Nivolumab	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %)) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Atezolizumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie). <p>Die BeiGene Germany GmbH zieht in Übereinstimmung mit der vom G-BA genannten Auswahl an zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Option für die Nutzenbewertung von Tislelizumab heran: Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gegenüber Docetaxel wurden Daten für diese Patientenpopulation (PD-L1-Expression < 1 %) aus der Studie RATIONALE 303 vorgelegt.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie, wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.01.2024 der Studie RATIONALE 303 herangezogen. Im Dossier wurden Ergebnisse von Tislelizumab im Vergleich zur zVT Docetaxel für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % für patienten-relevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (5). Im Rahmen dieser Stellungnahme werden ergänzend Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für die patientenberichteten Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nachgereicht. Diese Auswertungen belegen klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für Tislelizumab gegenüber Docetaxel hinsichtlich der Symptomatik und der Lebensqualität (10).</p> <p>In der Gesamtschau zeigten sich für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie deutliche Vorteile für Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Diese spiegeln sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben, einem besseren Gesamtansprechen, einer niedrigeren Symptomlast, der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer erheblichen Reduktion der Belastung durch therapiebedingte UE wider. Daher beansprucht die BeiGene Germany GmbH für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT (5).</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Übersicht zur Stellungnahme</u></p> <p>Die BeiGene Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Darstellung ergänzender Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität2. Niedrige Rücklaufquoten der European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) aufgrund von Anpassungen der Zielkriterien mit Protokoll Amendment 13. Analysemethode zur Bestimmung der PD-L1-Expression4. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext5. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.15 Z. 8ff</p> <p>S. I.38 Z. 1ff</p>	<p><u>1. Darstellung ergänzender Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Es liegen allerdings keine geeigneten Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. [...] Jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.“</i></p> <p><i>„Als Responderanalysen legt der pU in Modul 4 D des Dossiers Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. [...] Grundsätzlich ist diese Operationalisierung patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur einmalig bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.</i></p> <p><i>Deswegen sind für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Datensituation Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung erforderlich.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezugnehmend auf diese Aussage des IQWiG stellt die BeiGene Germany GmbH ergänzend folgende Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten dar: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer (EORTC QLQ-LC13) (Tabelle 1) und den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) (Symptomskalen) (Tabelle 2) bzw. um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS (Tabelle 3) in der Nutzendimension Morbidität sowie die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) (Tabelle 4) in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$</i></p>	<p>nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen ($> 50\%$) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.</p> <p>Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	RATIONALE 303 (ITT)	n^a/N^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^c	Tislelizumab vs. Docetaxel
				HR [95 %-KI]^d p-Wert^e
	<i>Alopezie</i>			
	Tislelizumab	34/214 (15,9)	NR [33,1; NE]	0,088 [0,056; 0,140] <0,0001
	Docetaxel	67/103 (65,0)	0,8 [0,8; 1,4]	
	<i>Husten</i>			
	Tislelizumab	76/214 (35,5)	33,8 [5,8; NE]	0,670 [0,457; 0,982] 0,0381
	Docetaxel	43/103 (41,7)	4,1 [2,1; 6,9]	
	<i>Dysphagie</i>			
	Tislelizumab	53/214 (24,8)	NR [25,8; NE]	1,006 [0,584; 1,733] 0,9891
	Docetaxel	18/103 (17,5)	11,9 [9,0; NE]	
	<i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i>			
	Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.			
	Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel.			
	<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>			
	Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.			
	<u>Lebensqualität</u>			

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 528 1151 576">Dyspnoe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 576 490 659">Tislelizumab</td> <td data-bbox="490 576 651 659">115/214 (53,7)</td> <td data-bbox="651 576 828 659">2,3 [1,9; 4,9]</td> <td data-bbox="828 576 1151 659" rowspan="2">0,814 [0,584; 1,135]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 659 490 742">Docetaxel</td> <td data-bbox="490 659 651 742">53/103 (51,5)</td> <td data-bbox="651 659 828 742">2,2 [1,4; 3,1]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 742 1151 790">Hämoptoe</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 790 490 873">Tislelizumab</td> <td data-bbox="490 790 651 873">42/214 (19,6)</td> <td data-bbox="651 790 828 873">NR [41,4; NE]</td> <td data-bbox="828 790 1151 873" rowspan="2">0,955 [0,513; 1,778]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 873 490 956">Docetaxel</td> <td data-bbox="490 873 651 956">14/103 (13,6)</td> <td data-bbox="651 873 828 956">NR [7,4; NE]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 956 1151 1003">Schmerzen (Arm/Schulter)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1003 490 1086">Tislelizumab</td> <td data-bbox="490 1003 651 1086">63/214 (29,4)</td> <td data-bbox="651 1003 828 1086">24,5 [7,7; NE]</td> <td data-bbox="828 1003 1151 1086" rowspan="2">1,067 [0,657; 1,732]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1086 490 1169">Docetaxel</td> <td data-bbox="490 1086 651 1169">23/103 (22,3)</td> <td data-bbox="651 1086 828 1169">NR [6,9; NE]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 1169 1151 1217">Schmerzen (Brust)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1217 490 1300">Tislelizumab</td> <td data-bbox="490 1217 651 1300">59/214 (27,6)</td> <td data-bbox="651 1217 828 1300">NR [12,7; NE]</td> <td data-bbox="828 1217 1151 1300" rowspan="2">0,802 [0,504; 1,276]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1300 490 1383">Docetaxel</td> <td data-bbox="490 1300 651 1383">27/214 (26,2)</td> <td data-bbox="651 1300 828 1383">NR [3,5; NE]</td> </tr> </tbody> </table>	Dyspnoe				Tislelizumab	115/214 (53,7)	2,3 [1,9; 4,9]	0,814 [0,584; 1,135]	Docetaxel	53/103 (51,5)	2,2 [1,4; 3,1]	Hämoptoe				Tislelizumab	42/214 (19,6)	NR [41,4; NE]	0,955 [0,513; 1,778]	Docetaxel	14/103 (13,6)	NR [7,4; NE]	Schmerzen (Arm/Schulter)				Tislelizumab	63/214 (29,4)	24,5 [7,7; NE]	1,067 [0,657; 1,732]	Docetaxel	23/103 (22,3)	NR [6,9; NE]	Schmerzen (Brust)				Tislelizumab	59/214 (27,6)	NR [12,7; NE]	0,802 [0,504; 1,276]	Docetaxel	27/214 (26,2)	NR [3,5; NE]	<p>EORTC QLQ-C30 Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p>
Dyspnoe																																														
Tislelizumab	115/214 (53,7)	2,3 [1,9; 4,9]	0,814 [0,584; 1,135]																																											
Docetaxel	53/103 (51,5)	2,2 [1,4; 3,1]																																												
Hämoptoe																																														
Tislelizumab	42/214 (19,6)	NR [41,4; NE]	0,955 [0,513; 1,778]																																											
Docetaxel	14/103 (13,6)	NR [7,4; NE]																																												
Schmerzen (Arm/Schulter)																																														
Tislelizumab	63/214 (29,4)	24,5 [7,7; NE]	1,067 [0,657; 1,732]																																											
Docetaxel	23/103 (22,3)	NR [6,9; NE]																																												
Schmerzen (Brust)																																														
Tislelizumab	59/214 (27,6)	NR [12,7; NE]	0,802 [0,504; 1,276]																																											
Docetaxel	27/214 (26,2)	NR [3,5; NE]																																												

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="277 523 1182 576">Schmerzen (Andere)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 576 488 659">Tislelizumab</td> <td data-bbox="488 576 656 659">65/214 (30,4)</td> <td data-bbox="656 576 828 659">22,8 [7,4; NE]</td> <td data-bbox="828 576 1182 659" rowspan="2"> 0,900 [0,558; 1,452] 0,6734 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 659 488 742">Docetaxel</td> <td data-bbox="488 659 656 742">24/103 (23,3)</td> <td data-bbox="656 659 828 742">9,9 [7,6; NE]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="277 742 1182 794">Periphere Neuropathie</th> </tr> <tr> <td data-bbox="277 794 488 877">Tislelizumab</td> <td data-bbox="488 794 656 877">59/214 (27,6)</td> <td data-bbox="656 794 828 877">NR [27,9; NE]</td> <td data-bbox="828 794 1182 877" rowspan="2"> 0,686 [0,437; 1,075] 0,0954 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 877 488 960">Docetaxel</td> <td data-bbox="488 877 656 960">30/103 (29,1)</td> <td data-bbox="656 877 828 960">5,7 [5,3; 8,6]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="277 960 1182 1013">Mundschmerzen</th> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1013 488 1096">Tislelizumab</td> <td data-bbox="488 1013 656 1096">53/214 (24,8)</td> <td data-bbox="656 1013 828 1096">30,1 [13,9; NE]</td> <td data-bbox="828 1013 1182 1096" rowspan="2"> 0,733 [0,443; 1,212] 0,2217 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1096 488 1171">Docetaxel</td> <td data-bbox="488 1096 656 1171">23/103 (22,3)</td> <td data-bbox="656 1096 828 1171">11,9 [3,6; NE]</td> </tr> </tbody> </table>			Schmerzen (Andere)				Tislelizumab	65/214 (30,4)	22,8 [7,4; NE]	0,900 [0,558; 1,452] 0,6734	Docetaxel	24/103 (23,3)	9,9 [7,6; NE]	Periphere Neuropathie				Tislelizumab	59/214 (27,6)	NR [27,9; NE]	0,686 [0,437; 1,075] 0,0954	Docetaxel	30/103 (29,1)	5,7 [5,3; 8,6]	Mundschmerzen				Tislelizumab	53/214 (24,8)	30,1 [13,9; NE]	0,733 [0,443; 1,212] 0,2217	Docetaxel	23/103 (22,3)	11,9 [3,6; NE]	
Schmerzen (Andere)																																					
Tislelizumab	65/214 (30,4)	22,8 [7,4; NE]	0,900 [0,558; 1,452] 0,6734																																		
Docetaxel	24/103 (23,3)	9,9 [7,6; NE]																																			
Periphere Neuropathie																																					
Tislelizumab	59/214 (27,6)	NR [27,9; NE]	0,686 [0,437; 1,075] 0,0954																																		
Docetaxel	30/103 (29,1)	5,7 [5,3; 8,6]																																			
Mundschmerzen																																					
Tislelizumab	53/214 (24,8)	30,1 [13,9; NE]	0,733 [0,443; 1,212] 0,2217																																		
Docetaxel	23/103 (22,3)	11,9 [3,6; NE]																																			

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitt: 18.01.2024</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten im Analyseset c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Histologie und Therapielinie, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.</p> <p>EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, NR: Nicht erreicht (Not Reached), NE: Nicht berechenbar (Not Estimable)</p> <p>Quelle: (10)</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Datenschnitt vom 18.01.2024 ergibt sich für die Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied; Minimal Important Difference, (MID) ≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Einzel-Items Husten (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,670 [0,457; 0,982]; $p = 0,0381$) und Alopezie (HR [95 %-KI]: 0,088 [0,056; 0,140]; $p < 0,0001$) zugunsten von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel (Tabelle 1).</p> <p>Zudem ergeben sich numerische Vorteile zugunsten von Tislelizumab für die Einzel-Items Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Andere), periphere Neuropathie und Mundschmerzen.</p> <p>Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 1 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %</i></p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	RATIONALE 303 (ITT)	n^a/N^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^c	Tisnelizumab vs. Docetaxel
				HR [95 %-KI]^d p-Wert^e
	Fatigue			
	Tisnelizumab	112/214 (52,3)	2,8 [1,6; 6,3]	0,804 [0,578; 1,118] 0,1927
	Docetaxel	54/103 (52,4)	2,1 [1,4; 3,6]	
	Übelkeit und Erbrechen			
	Tisnelizumab	75/214 (35,0)	21,1 [7,6; NE]	0,814 [0,534; 1,241] 0,3379
	Docetaxel	32/103 (31,1)	4,3 [3,6; NE]	
	Schmerzen			
	Tisnelizumab	112/214 (52,3)	3,4 [2,3; 5,1]	1,084 [0,749; 1,569] 0,6585
	Docetaxel	39/103 (37,9)	4,3 [2,3; 20,3]	

Dyspnoe			
Tislelizumab	79/214 (36,9)	20,5 [5,7; NE]	0,747 [0,506; 1,104] 0,1457
Docetaxel	39/103 (37,9)	6,4 [2,8; NE]	
Schlaflosigkeit			
Tislelizumab	87/214 (40,7)	7,9 [5,0; 20,8]	1,116 [0,737; 1,691] 0,6067
Docetaxel	31/103 (30,1)	5,7 [4,4; NE]	
Appetitverlust			
Tislelizumab	90/214 (42,1)	7,7 [4,9; 33,8]	0,893 [0,601; 1,326] 0,5534
Docetaxel	36/103 (35,0)	4,9 [3,6; NE]	
Verstopfung			
Tislelizumab	59/214 (27,6)	NR [17,7; NE]	0,744 [0,467; 1,186] 0,2114
Docetaxel	27/103 (26,2)	11,9 [4,3; NE]	
Diarrhö			
Tislelizumab	43/214 (20,1)	32,7 [24,4; NE]	0,789 [0,439; 1,419] 0,4263
Docetaxel	16/103 (15,5)	25,0 [10,4; NE]	
Datenschnitt: 18.01.2024			
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis			
b: Anzahl der Patienten im Analyseset			

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.</p> <p>d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Histologie und Therapielinie, geschätzt.</p> <p>e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, NR: Nicht erreicht (Not Reached), NE: Nicht berechenbar (Not Estimable)</p> <p>Quelle: (10)</p> <p>Zum Datenschnitt vom 18.01.2024 zeigen die Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) einen numerischen Vorteil für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zugunsten von Tislelizumab (Tabelle 2).</p> <p>Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 2 dargestellt.</p>	

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %

RATIONALE 303 (ITT)	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Tislelizumab vs. Docetaxel
			HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Tislelizumab	58/214 (27,1)	13,2 [5,6; NE]	0,827 [0,505; 1,352] 0,4487
Docetaxel	23/103 (22,3)	6,8 [4,2; NE]	

Datenschnitt: 18.01.2024

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten im Analyseset

c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.

d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Histologie und Therapielinie, geschätzt.

e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.

EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D visuelle Analogskala), MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, NE: Nicht berechenbar (Not Estimable)

Quelle: (10)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>MID \geq 15 Punkte) zeigt sich ein numerischer Vorteil für Tislelizumab (Tabelle 3).</p> <p>Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Anhang 3 dargestellt. <i>Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">RATIONALE 303 (ITT)</th> <th rowspan="2">n^a/N^b (%)</th> <th rowspan="2">Median in Monaten [95 %-KI]^c</th> <th>Tislelizumab vs. Docetaxel</th> </tr> <tr> <th>HR [95 %-KI]^d p-Wert^e</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i></td> </tr> <tr> <td>Tislelizumab</td> <td>98/214 (45,8)</td> <td>4,9 [2,8; 9,1]</td> <td rowspan="2">0,638 [0,453; 0,898] 0,0093</td> </tr> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>53/103 (51,5)</td> <td>2,1 [1,4; 3,5]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><i>Physische Funktion</i></td> </tr> <tr> <td>Tislelizumab</td> <td>90/214 (42,1)</td> <td>9,7 [3,5; 30,7]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	RATIONALE 303 (ITT)	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Tislelizumab vs. Docetaxel	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>				Tislelizumab	98/214 (45,8)	4,9 [2,8; 9,1]	0,638 [0,453; 0,898] 0,0093	Docetaxel	53/103 (51,5)	2,1 [1,4; 3,5]	<i>Physische Funktion</i>				Tislelizumab	90/214 (42,1)	9,7 [3,5; 30,7]		
RATIONALE 303 (ITT)	n ^a /N ^b (%)				Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Tislelizumab vs. Docetaxel																				
		HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e																								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>																										
Tislelizumab	98/214 (45,8)	4,9 [2,8; 9,1]	0,638 [0,453; 0,898] 0,0093																							
Docetaxel	53/103 (51,5)	2,1 [1,4; 3,5]																								
<i>Physische Funktion</i>																										
Tislelizumab	90/214 (42,1)	9,7 [3,5; 30,7]																								

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	Docetaxel	49/103 (47,6)	3,5 [2,1; 5,1]	0,614 [0,429; 0,877] 0,0062
	Rollenfunktion			
	Tislelizumab	98/214 (45,8)	4,9 [3,5; 12,5]	0,663 [0,469; 0,937] 0,0192
	Docetaxel	51/103 (49,5)	2,7 [2,0; 3,7]	
	Emotionale Funktion			
	Tislelizumab	63/214 (29,4)	NR [9,8; NE]	0,985 [0,602; 1,611] 0,9578
	Docetaxel	22/103 (21,4)	NR [6,4; NE]	
	Kognitive Funktion			
	Tislelizumab	99/214 (46,3)	6,7 [3,5; 9,8]	0,647 [0,451; 0,928] 0,0173
	Docetaxel	47/103 (45,6)	3,5 [2,1; 5,7]	
	Soziale Funktion			

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tislelizumab	101/214 (47,2)	3,6 [2,8; 7,0]	<p style="text-align: center;">0,848 (0,590; 1,220)</p> <p style="text-align: center;">0,3942</p>
	Docetaxel	43/103 (41,7)	3,6 [2,1; 5,7]	
	<p>Datenschnitt: 18.01.2024</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten im Analyseset c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Histologie und Therapielinie, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, NR: Nicht erreicht (Not Reached), NE: Nicht berechenbar (Not Estimable)</p> <p>Quelle: (10)</p>			

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand (HR [95 %-KI]: 0,638 [0,453; 0,898]; $p = 0,0093$) sowie für die Funktionsskalen physische Funktion (HR [95 %-KI]: 0,614 [0,429; 0,877]; $p = 0,0062$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,663 [0,469; 0,937]; $p = 0,0192$) und kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,647 [0,451; 0,982]; $p = 0,0173$).</p> <p>Zudem ergeben sich numerische Vorteile zugunsten von Tislelizumab für die Funktionsskalen emotionale Funktion und soziale Funktion (Tabelle 4).</p> <p>Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4 dargestellt. <i>Tabelle 5: Zusammenfassung zu Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Nachberechnung der Endpunkte EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1150 1173 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1150 692 1225">Endpunkt</th> <th data-bbox="692 1150 1173 1225">Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="288 1225 1173 1272">Morbidität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Morbidität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %		
Endpunkt	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens					
Morbidität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %						

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 533 692 660">EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="692 533 1173 660">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 660 692 796">EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="692 660 1173 796">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 796 692 932">EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</td> <td data-bbox="692 796 1173 932">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 932 1173 1007">Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1007 692 1203">EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="692 1007 1173 1203">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 1203 1173 1394"> Datenschnitt: 18.01.2024 PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D VAS: </td> </tr> </table>	EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Zusatznutzen nicht belegt	EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)	Zusatznutzen nicht belegt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %		EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Datenschnitt: 18.01.2024 PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D VAS:		
EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen													
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Zusatznutzen nicht belegt													
EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)	Zusatznutzen nicht belegt													
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %														
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen													
Datenschnitt: 18.01.2024 PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference), EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D VAS:														

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1169 635" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D visuelle Analogskala) Quelle: (10)</p> </div> <p>In der vorliegenden Datensituation ist eine Auswertung des EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-30 und EQ-5D VAS anhand der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ergänzend zur Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Responderanalysen erforderlich. Die nachberechneten Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigen in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber Docetaxel, die einen Zusatznutzen für Tislelizumab belegen (Tabelle 5).</p> <p>In der Nutzendimension Morbidität zeigt sich für den EORTC QLQ-LC13 für den Tislelizumab- Studienarm im Vergleich zum Docetaxel-Studienarm für das Einzel-Item Alopezie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von erheblichem Ausmaß für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,088 [0,056; 0,140]; $p = <0,0001$) und für Husten ein klinisch relevanter Vorteil von geringem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,670 [0,457; 0,982]; $p = 0,0381$). Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alopezie und Husten-Symptomatik lässt sich für den EORTC QLQ-LC13 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Für die Endpunkte Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) bzw. um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS in der Nutzendimension Morbidität zeigen sich numerische Vorteile für Tislelizumab. Der Zusatznutzen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und die EQ-5D VAS ist somit nicht belegt.</p> <p>In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für den EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) für den Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum Docetaxel-Studienarm statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von beträchtlichem Ausmaß für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des allgemeinen Gesundheitszustands (HR [95 %-KI]: 0,638 [0,453; 0,898]; $p = 0,0093$) sowie für die Funktionskala physische Funktion (HR [95 %-KI]: 0,614 [0,429; 0,877]; $p = 0,0062$). Zudem zeigen sich klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß für die Funktionskalen Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,663 [0,469; 0,937]; $p = 0,0192$) und kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,647 [0,451; 0,982]; $p = 0,0173$). Aufgrund der klinisch relevanten Vorteile unter der Behandlung mit Tislelizumab</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lässt sich für den EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen die nachberechneten Daten der patientenberichteten Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Tislelizumab gegenüber der zVT Docetaxel für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren.</p> <p>Die in dieser Stellungnahme vorgelegten Auswertungen bestätigen die Ergebnisse der ursprünglichen Auswertungen in Modul 4 D. Darüber hinaus zeigen sich in den nachberechneten Daten weitere Vorteile von Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Entsprechend beansprucht die BeiGene Germany GmbH weiterhin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tislelizumab.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39 Z. 5ff.	<p>2. Niedrige Rücklaufquoten der EQ-5D VAS aufgrund von Anpassungen der Zielkriterien mit Protokoll Amendment 1</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Die Rückläufe für die VAS liegen bereits zu Studienbeginn lediglich bei 77 % im Interventionsarm und 67 % im Vergleichsarm und zur 1. Folgerhebung bei < 70 % über beide Studienarme. Insgesamt gehen 34 % der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertungen zu diesem Endpunkt ein. Dies ist vermutlich zumindest teilweise darauf zurückzuführen, dass die Erhebung des EQ-5D erst mit Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 in die Studie aufgenommen wurde und aus diesem Grund bei einigen Patientinnen und Patienten, die vor Einführung des Fragebogens eingeschlossen wurden, keine Erhebung erfolgte. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten vor Protokoll Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, welcher Anteil der insgesamt fehlenden Werte von 34 % der Patientinnen und Patienten sich aufgrund der späteren Einführung ergibt und damit als zufällig fehlend anzusehen ist.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG verweist in seiner Bewertung auf die bereits zu Studienbeginn vergleichsweise niedrigen Rücklaufquoten der EQ-5D VAS und auf einen Gesamtanteil fehlender Werte von 34 %. Dabei wird angemerkt, dass die Erhebung des Endpunktes erst mit dem Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 nach Beginn der Studie eingeführt wurde und ein Teil der fehlenden Werte auf die Randomisierung von Patienten vor Protokoll Amendment 1 zurückzuführen ist.</p> <p>Die Anzahl der vor Protokoll Amendment 1 eingeschlossenen Patienten sowie deren Einfluss auf die Gesamtzahl fehlender Werte war in der ursprünglichen Darstellung nicht aufgeschlüsselt. Im Folgenden stellt die BeiGene Germany GmbH eine ergänzende Übersicht bereit, in der die Anteile fehlender Werte differenziert nach dem Zeitpunkt der Randomisierung für Patienten, die nach Protokoll Amendment 1 in die Studie randomisiert wurden, dargestellt werden.</p> <p><i>Tabelle 6: Patienten ohne Erhebung der EQ-5D VAS – Einfluss des Protokoll Amendment 1 – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %</i></p>	<p>geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen (> 50 %) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.</p> <p>Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten ohne EQ-5D VAS-Wert zur Baseline oder Post-Baseline</p> <p><i>Patienten, die vor Protokoll Amendment 1 randomisiert wurden^a</i></p> <p><i>Patienten, die nach Protokoll Amendment 1 randomisiert wurden^b</i></p>	<p>Tislelizumab (N = 214) n (%)</p> <p>49 (22,9)</p> <p>46 (21,5)</p> <p>3 (1,4)</p>	<p>Docetaxel (N = 103) n (%)</p> <p>34 (33,0)</p> <p>31 (30,1)</p> <p>3 (2,9)</p>	<p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p>
<p>Datenschnitt: 18.01.2024</p> <p>a: Der Endpunkt EQ-5D VAS war im ursprünglichen Protokoll nicht enthalten.</p> <p>b: Patienten, die gemäß Protokoll Amendment 1, 2 oder 3 randomisiert wurden</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D visuelle Analogskala), PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1</p> <p>Quelle: (10)</p>				

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Tabelle 6 bestätigt, dass die fehlenden Werte und damit auch die niedrigen Rücklaufquoten zur Baseline für die EQ-5D VAS hauptsächlich auf die Protokolländerungen mit Amendment 1 zurückzuführen sind. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde erst mit Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 in die Studie aufgenommen. Für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % wurden im Tislelizumab-Studienarm bereits 21,5 % der Patienten und im Docetaxel-Studienarm 30,1 % vor dem Protokoll-Amendment 1 randomisiert, sodass für diese Patienten keine Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte. Für Patienten, die nach Protokoll Amendment 1 randomisiert wurden, liegt der Anteil mit fehlenden Werten bei 1,4 % im Tislelizumab-Studienarm und bei 2,9 % im Docetaxel-Studienarm (Tabelle 6).</p> <p>Die ergänzend vorgelegten Analysen zeigen, dass der überwiegende Anteil der fehlenden EQ-5D VAS-Werte auf Patienten entfällt, die vor Inkrafttreten des Protokoll Amendment 1 randomisiert wurden, also zu einem Zeitpunkt, zu dem dieser Endpunkt noch nicht Teil des Erhebungsplans war. Für die nach Amendment 1 eingeschlossenen Patienten liegen die Rücklaufquoten hingegen auf einem hohen Niveau, mit einem sehr geringen Anteil fehlender Werte (< 3 % in beiden Studienarmen). Vor diesem Hintergrund spricht die Verteilung der fehlenden Daten für ein überwiegend zufälliges Fehlen im statistischen Sinne, was</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine systematische Verzerrung der Auswertungsergebnisse unwahrscheinlich macht.</p> <p>Folglich können die von der BeiGene Germany GmbH vorgelegten Auswertungen zum patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS für die Nutzenbewertung von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.</p>	
S. I.24 Z. 11ff.	<p><u>3. Analysemethode zur Bestimmung der PD-L1-Expression</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers zur Studie Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\leq 1\%$ vor. Dabei legt der pU zwar keine Angaben dazu vor, auf welche Auswertungsmethode sich die Prozentangabe bezieht (d. h. beispielsweise Tumour Proportion Score [TPS] oder Tumour Area Positivity [TAP]), für die vorliegende Bewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass anhand des verwendeten Schwellenwerts von 1% hinreichend sicher Patientinnen und Patienten mit einem negativen PD-L1-Expressionsstatus abgegrenzt werden.“</i></p>	<p><u>Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung</u></p> <p>In die Studie RATIONALE 303 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Expressionsstatus eingeschlossen. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der in der Studie eingesetzte Komparator Docetaxel jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren eine geeignete Therapieoption dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist damit ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 303 relevant, die einen negativen PD-L1-Expressionsstatus aufweist. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der im Dossier abgebildete prozentuale Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen mit dem Tumour Proportion Score (TPS) gleichzusetzen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewertete Teilpopulation wird</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Das IQWiG merkt in der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass im Dossier keine Angaben zu der in der Studie verwendeten Analyseverfahren zur Bestimmung der PD-L1-Expression vorgelegt wurden.</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH verweist an dieser Stelle auf die Studienunterlagen.</p> <p>Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass im Rahmen der Studie RATIONALE 303 die PD-L1-Testung mittels Immunhistologischer Färbung der Tumorzellen (Tumor cells, TC) unter Verwendung des Ventana PD-L1 (SP63) Antikörpers erfolgt ist (CSP Abschnitt 1.5.3; (3)). Die in der Studie RATIONALE 303 sowie im Dossier gemachten Angaben bilden dabei den prozentualen Anteil der PD-L1-positiven Tumorzellen (Tumor cells, TC) ab, welcher mit dem TPS gleichzusetzen ist (11).</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH stimmt dem IQWiG daher zu, dass durch die verwendete Analyseverfahren zur Bestimmung der PD-L1-Expression und des verwendeten Schwellenwerts von 1 % eine sichere Abgrenzung zwischen PD-L1-negativen Patienten und Patienten mit einem positiven PD-L1-Expressionsstatus erfolgt.</p>	<p>für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für Tislelizumab umfasst diese 214 und für Docetaxel 103 der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>Auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus < 1 %) möglich. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus ≥ 1 %) liegen aus der Studie RATIONALE 303 dagegen keine geeigneten Daten vor. Der G-BA sieht es daher als sachgerecht an, eine Aufteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vorzunehmen.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.28 Z. 1ff	<p>4. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (ca. 77 %) sowie asiatischer Abstammung (ca. 81 %). Neben Patientinnen und Patienten aus China wurden überwiegend Patientinnen und Patienten aus osteuropäischen Ländern in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten aus Deutschland oder westeuropäischen Ländern wurden dagegen nicht eingeschlossen.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass die Studienpopulation der RATIONALE 303 mehrheitlich asiatischer Abstammung ohne eine Beteiligung deutscher oder westeuropäischer Studien-zentren war und stellt dabei die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Frage.</p> <p>Wie im Dossier erörtert, zeigt ein Vergleich der demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten der Studie RATIONALE 303 mit Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) aus dem deutschen Versorgungskontext eine hohe Vergleichbarkeit (5, 12).</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da es sich bei der Studie RATIONALE 303 um eine globale Studie handelt und weltweit etwa die Hälfte aller Lungenkarzinomfälle in Asien auftritt, war ein entsprechend großer Anteil asiatischer Studienteilnehmer zu erwarten (13). In klinischen Studien wurden für asiatische und kaukasische Patienten mit NSCLC vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Ansprechraten und der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt (14). Außerdem gibt es keine bekannte genetische Veranlagung, die speziell bei der asiatischen Bevölkerung zu einem häufigeren Auftreten von NSCLC führt. Zudem zeigen die Daten aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen, dass es keine Modifikation des Behandlungseffekts basierend auf der geografischen Region und der Abstammung gibt (5, 10).</p> <p>Anhand von Real-World-Daten aus deutschen Tumorregistern konnte zudem gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben im Versorgungsalltag bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom nicht kürzer als in randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) ist (15).</p> <p>Trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer ist daher eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 auf die deutsche Bevölkerung und den deutschen Versorgungsalltag möglich (5).</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wurden die Ergebnisse der RATIONALE 303 auch von der EMA als auf den europäischen Versorgungskontext übertragbar angesehen und demzufolge wurde die Zulassung erteilt (1).</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH sieht die Studienergebnisse der RATIONALE 303 als auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext durch die bereits im Dossier genannten sowie hier aufgeführten Argumente als übertragbar an.</p>	
<p>S. I.54 Z. 1ff.</p> <p>S. I.46 Z. 9ff</p> <p>S. I.53 Z. 36ff</p>	<p><u>5. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fort-geschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expression < 1 %) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p> <p><i>„Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p><i>Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.“</i></p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie liegen Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Docetaxel vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13. Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Vorteile zeigen sich dabei insbesondere bei den schweren UEs, zum Teil in erheblichem Ausmaß. Es liegen allerdings keine geeigneten Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie zeigen sich Vorteile für die Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel in den Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Unter Berücksichtigung der im Dossier vorgelegten Daten sowie der im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Nutzendimensionen Morbidität und Lebensqualität (siehe Punkt 1) und den bedeutenden Vorteilen in der Nutzendimension Sicherheit ergibt sich in der Gesamtschau aus Sicht der BeiGene Germany GmbH ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tislelizumab gegenüber Docetaxel für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren. Der Zusatznutzen von Tislelizumab</p>	<p>erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) keine bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität vorliegen. Ebenfalls liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine bewertbaren Daten</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist anhand der in Modul 4 D des Dossiers dargestellten Analysen und weiteren, im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Nachberechnungen quantifizierbar (5, 10).</p> <p>Die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogene randomisierte, kontrollierte Studie RATIONALE 303 weist eine hohe Studienqualität der Evidenzstufe Ib auf, sodass eine hohe Ergebnissicherheit und Aussagekraft vorliegen. Die in der Studie RATIONALE 303 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit werden im vorliegenden Dossier dargestellt und zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzen herangezogen. Die Endpunkte und ihre Operationalisierung sind validiert, akzeptiert und als patientenrelevant zu erachten (5).</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung angemerkt, dass keine geeigneten Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen. In Übereinstimmung mit diesen Anmerkungen hat die BeiGene Germany GmbH im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Daten für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für den EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und die EQ-5D VAS in der Nutzendimension Morbidität und für den EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in der</p>	<p>vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigelegt. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Zudem wird berücksichtigt, dass die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.</p> <p>Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlegt (siehe Punkt 1) (10). Die nachgereichten Daten bestätigen für die Einzel-Items Alopecie und Husten einen deutlichen klinisch relevanten Vorteil für Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Die reduzierte Symptomlast geht mit einer klinisch relevanten Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß der Lebensqualität einher. Damit ergibt sich in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren bei einer Behandlung mit Tislelizumab (siehe Punkt 1) (5, 10).</p> <p>In der Nutzendimension Sicherheit werden die bedeutenden Vorteile einer Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel ebenfalls deutlich. Insbesondere bei den schweren UE zeigt sich ein geringerer Schaden von erheblichem Ausmaß unter einer Behandlung mit Tislelizumab, der im Rahmen der Nutzenbewertung vom IQWiG bestätigt wurde (6). Unabhängig vom Schweregrad traten UE bei einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich seltener auf, was sowohl bei den Gesamtraten als auch für eine Vielzahl an UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) zu beobachten war. Nachteile bei der Behandlung mit Tislelizumab zeigen sich lediglich bei wenigen UE unabhängig vom Schweregrad</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach SOC und PT, wobei es sich dabei hauptsächlich um gut therapierbare, nicht schwere UE handelt, welche bereits im Zusammenhang mit einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bekannt sind und wofür bereits effektive Behandlungsalgorithmen bestehen (5).</p> <p>Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich. Gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung der Symptomlast und Lebensqualität sowie eine erhebliche Reduktion der therapiebedingten UE. Darauf basierend ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Monotherapie mit Tislelizumab, die einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel entspricht.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.7.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 05. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025. 2025.
3. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol Protocol Amendment 3.0 - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen (Rationale 303). 2020.
4. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen (Rationale 303). 2020.
5. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 4 D - Tislelizumab (Tevimbra®) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie. 2024.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). QWiG-Berichte – Nr. 1968. Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 27.03.2025). 2025.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-426. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie) - Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2025. [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1118/#zweckmaessige-vergleichstherapie>, Accessed: 16.04.2025].
10. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme für die Studie RATIONALE 303. 2025.
11. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie QuiP GmbH. PD-L1 Portal by QuiP. 2025. [Available from: <https://www.pdl1portal.eu/#definitionen>, Accessed: 10.04.2025].
12. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.

13. Chen P, Liu Y, Wen Y, Zhou C. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer communications (London, England)*. 2022;42(10):937-70. Epub 2022/09/09.
14. Lee J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Are there any ethnic differences in the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for treatment of lung cancer? *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3796-803.
15. Marschner N, Knauf W. Ambulatory Routine Care in Oncology in Germany: Real-World Survival Data. *Oncol Res Treat*. 2024;47(7-8):340-50.

Anlage 1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %

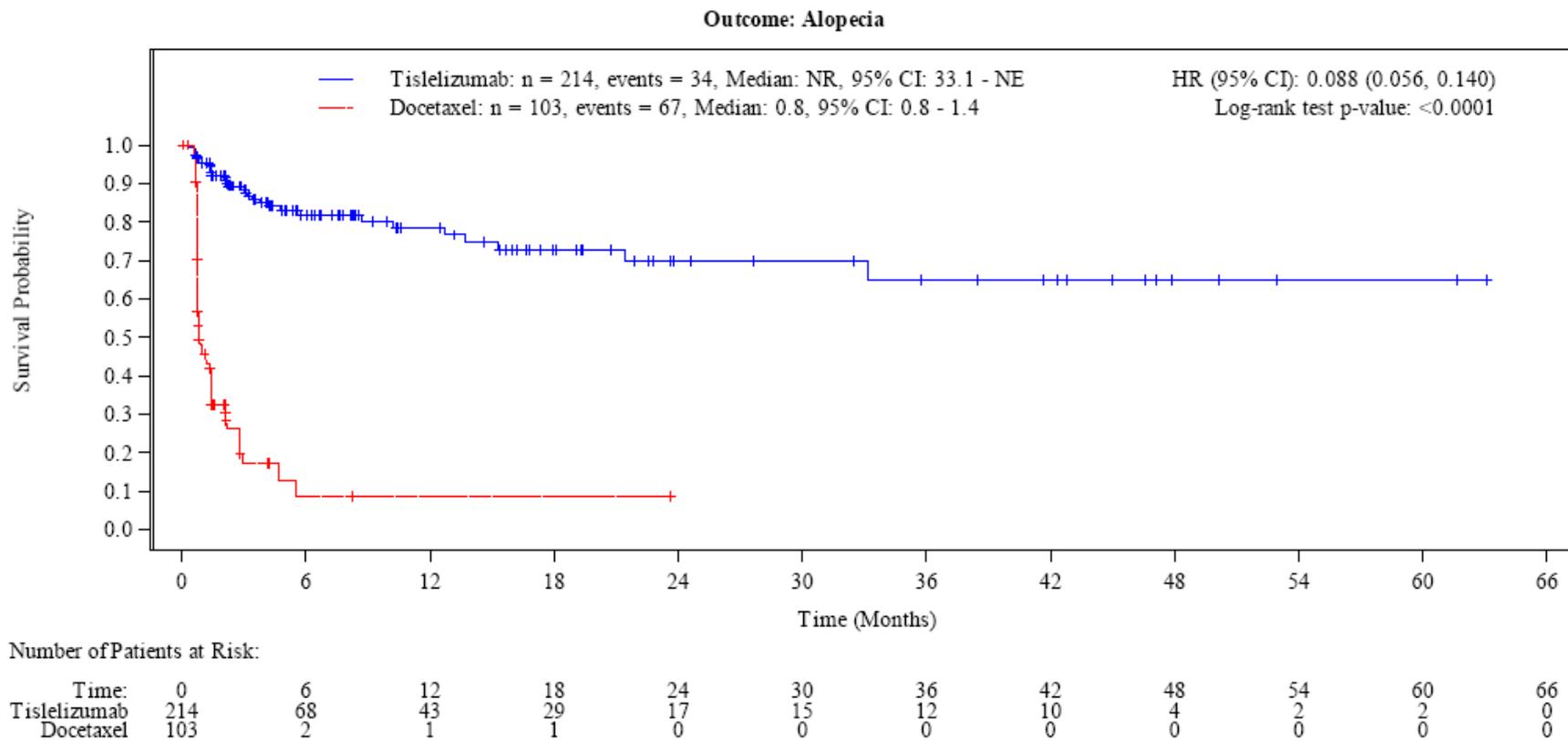
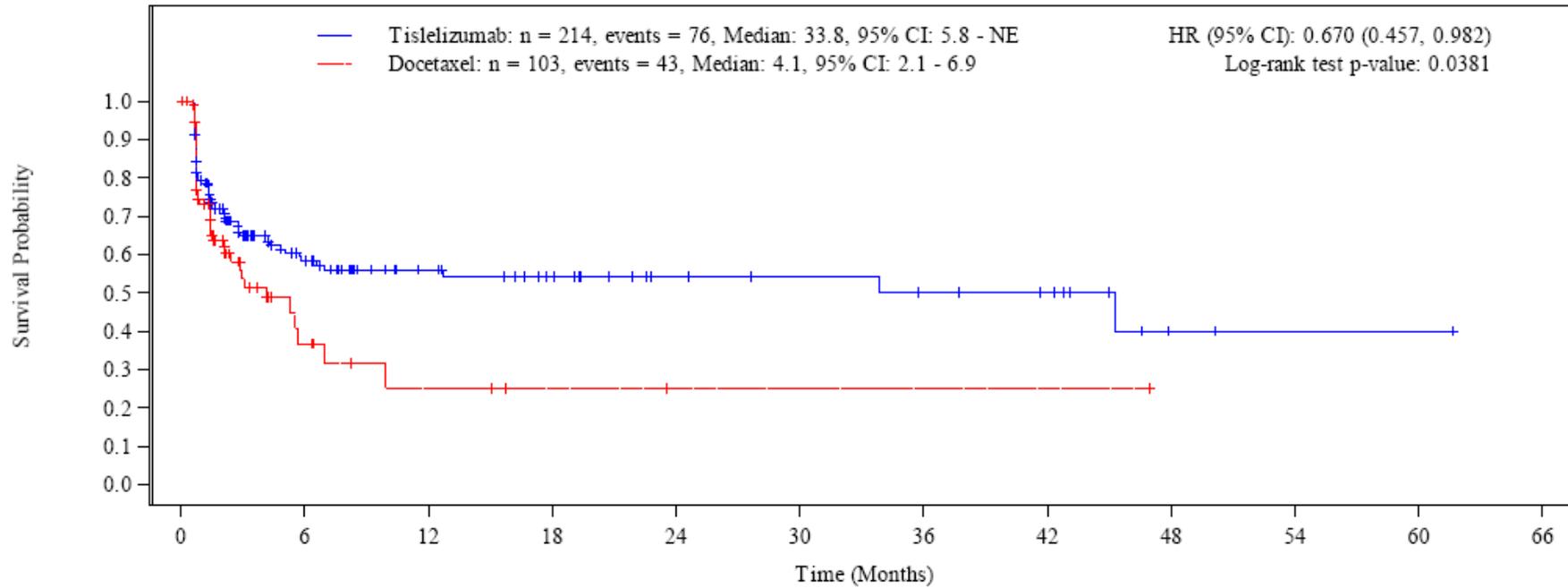


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Coughing

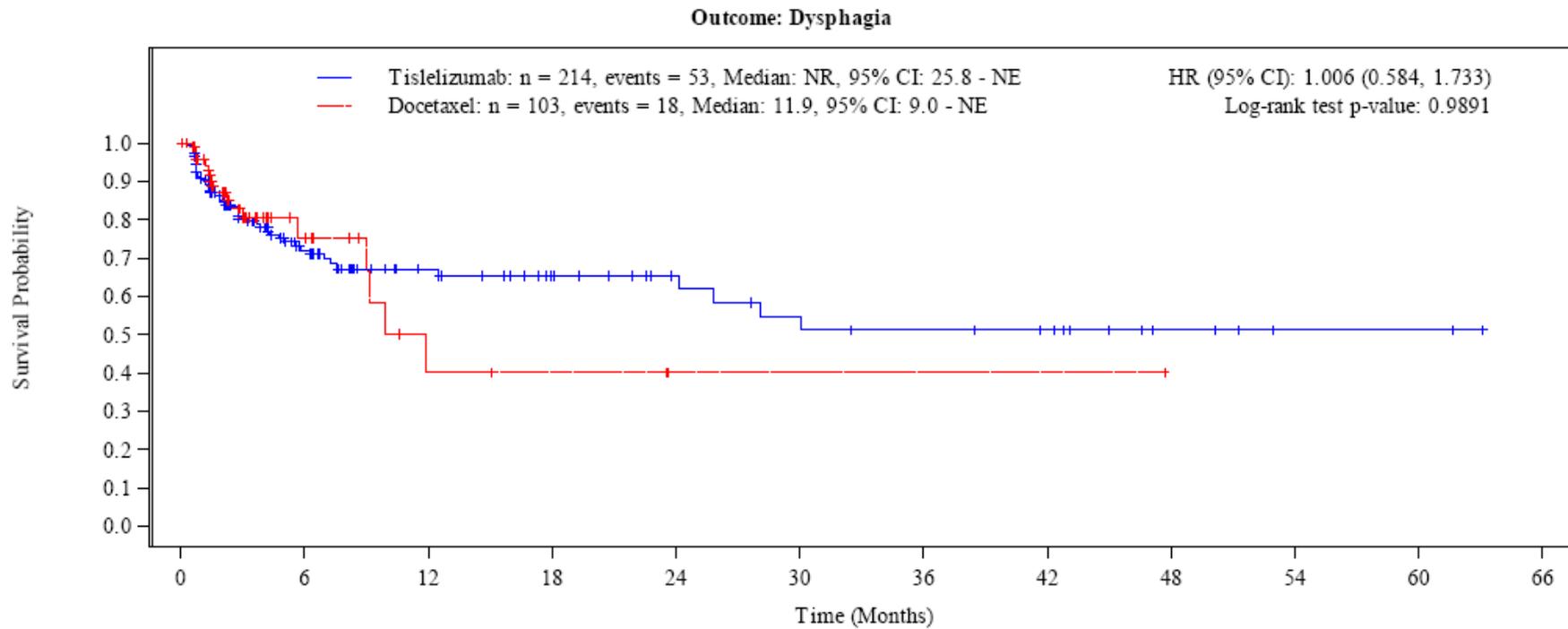


Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	32	24	15	13	11	9	2	1	1	0
Docetaxel	103	9	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Husten) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)



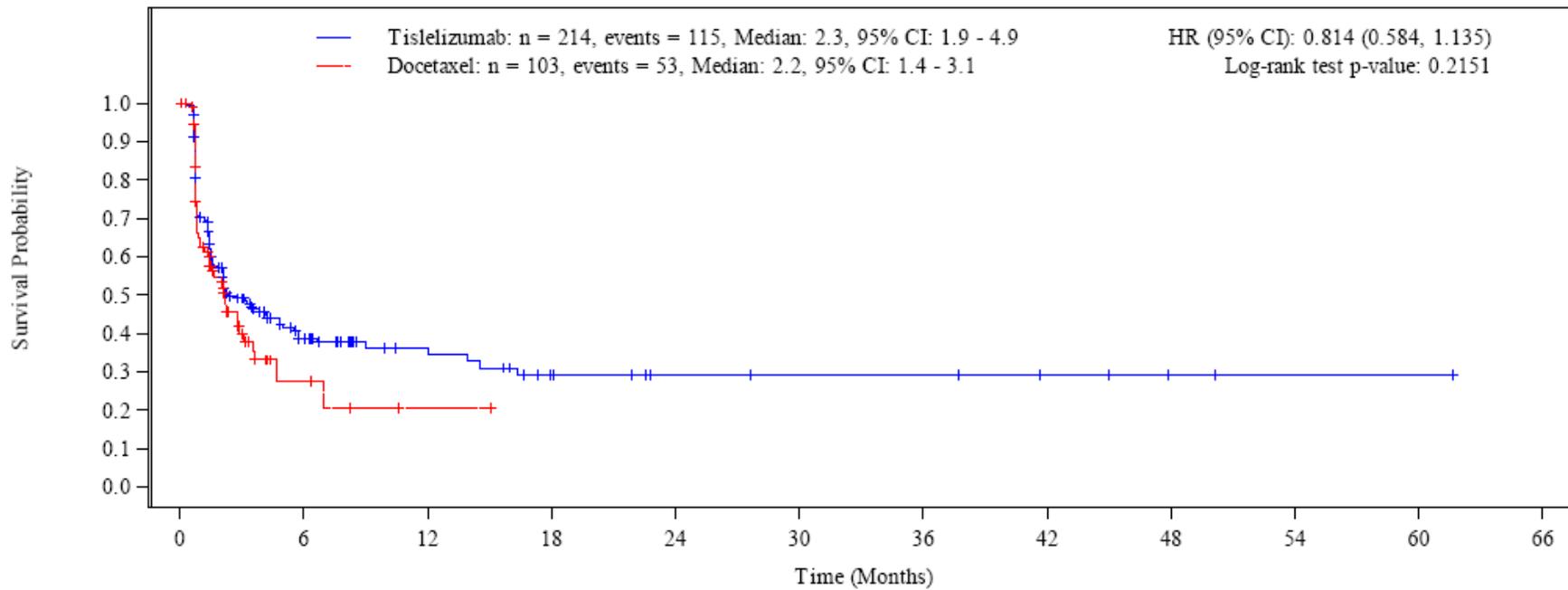
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	66	37	27	19	15	13	11	5	2	2	0
Docetaxel	103	14	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Dyspnoea Scale



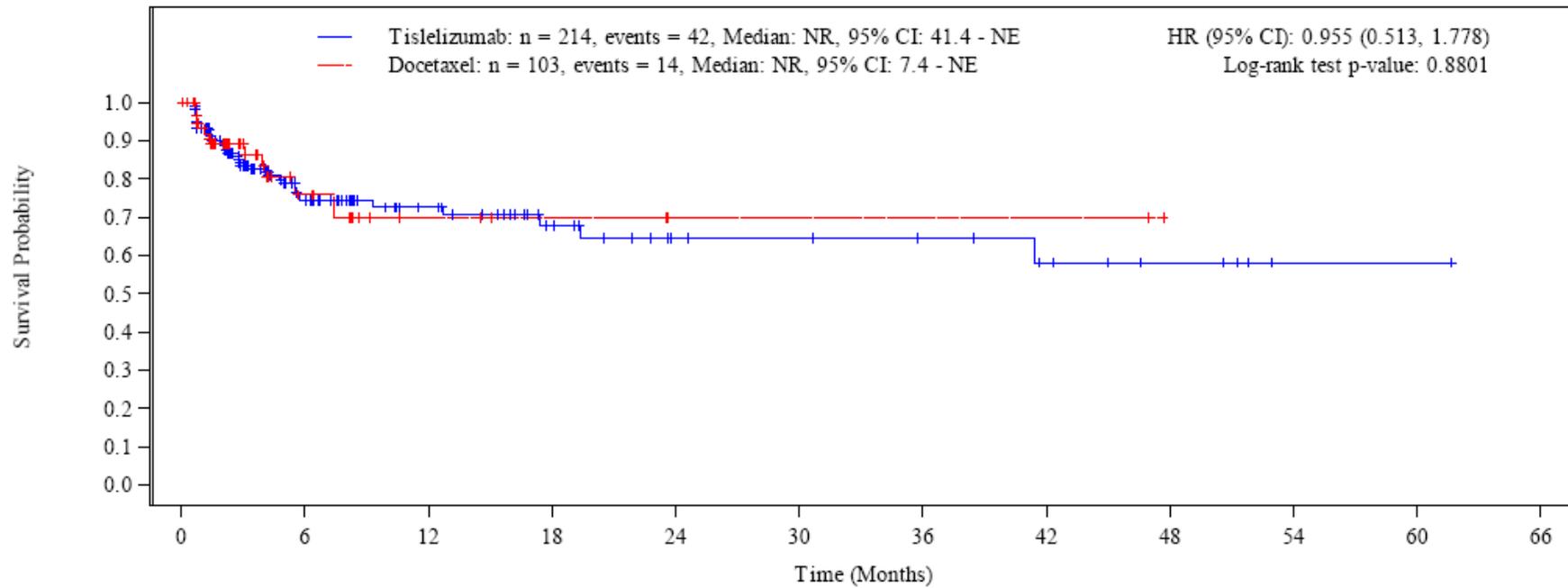
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	42	21	12	7	6	6	4	2	1	1	0
Docetaxel	103	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Haemoptysis



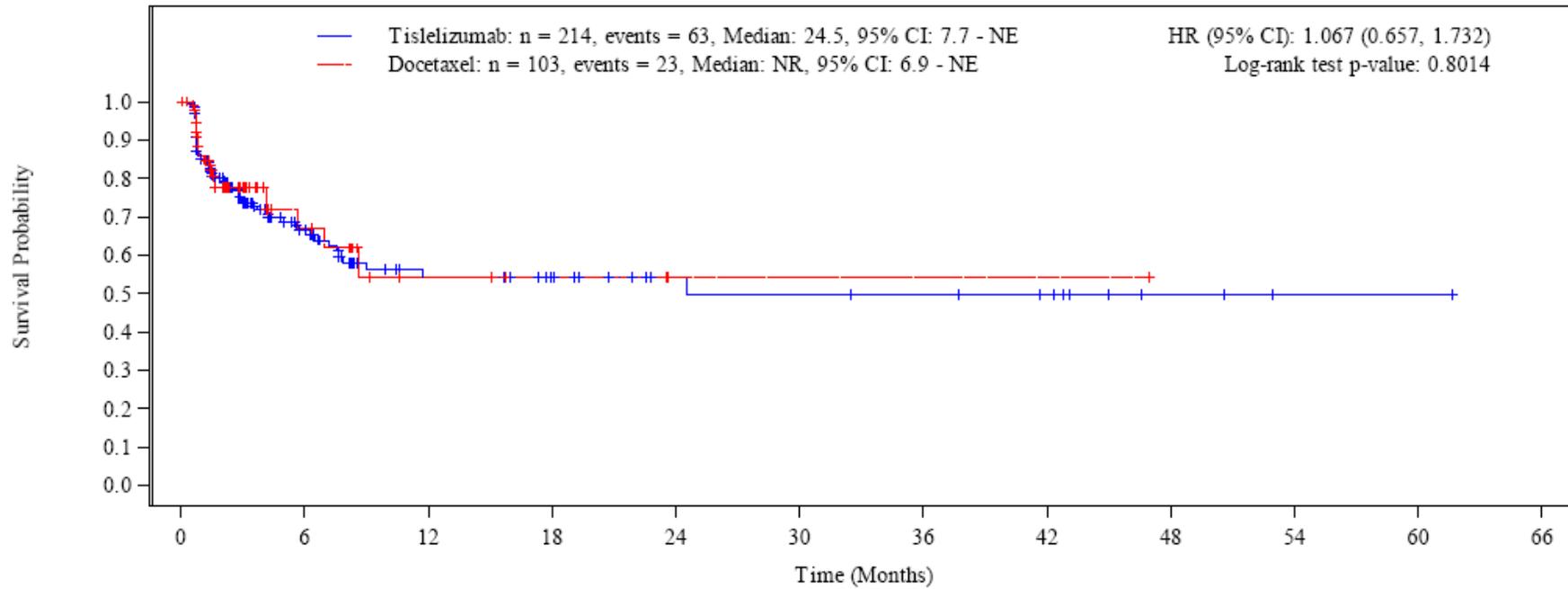
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	64	38	24	14	13	11	8	5	1	1	0
Docetaxel	103	15	6	4	2	2	2	2	0	0	0	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Pain in Arm or Shoulder



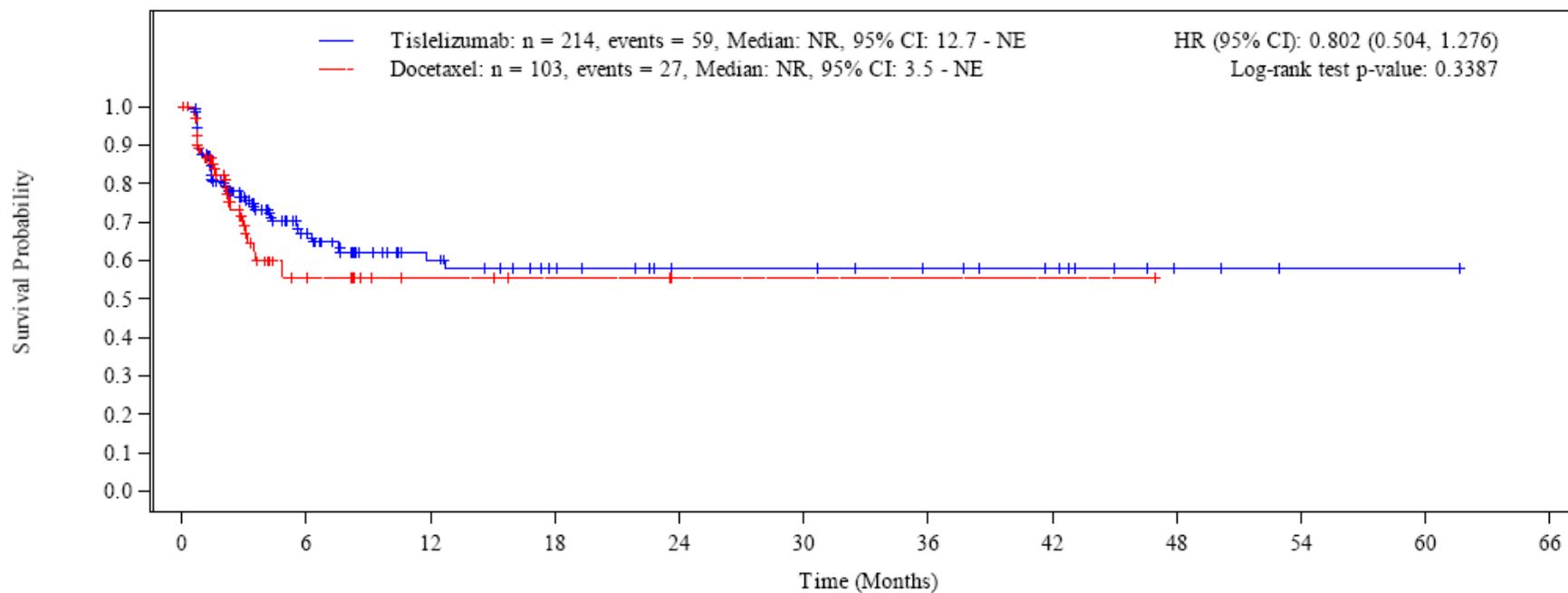
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	26	21	12	11	10	8	3	1	1	0
Docetaxel	103	14	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen (Arm/Schulter)) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Pain in Chest

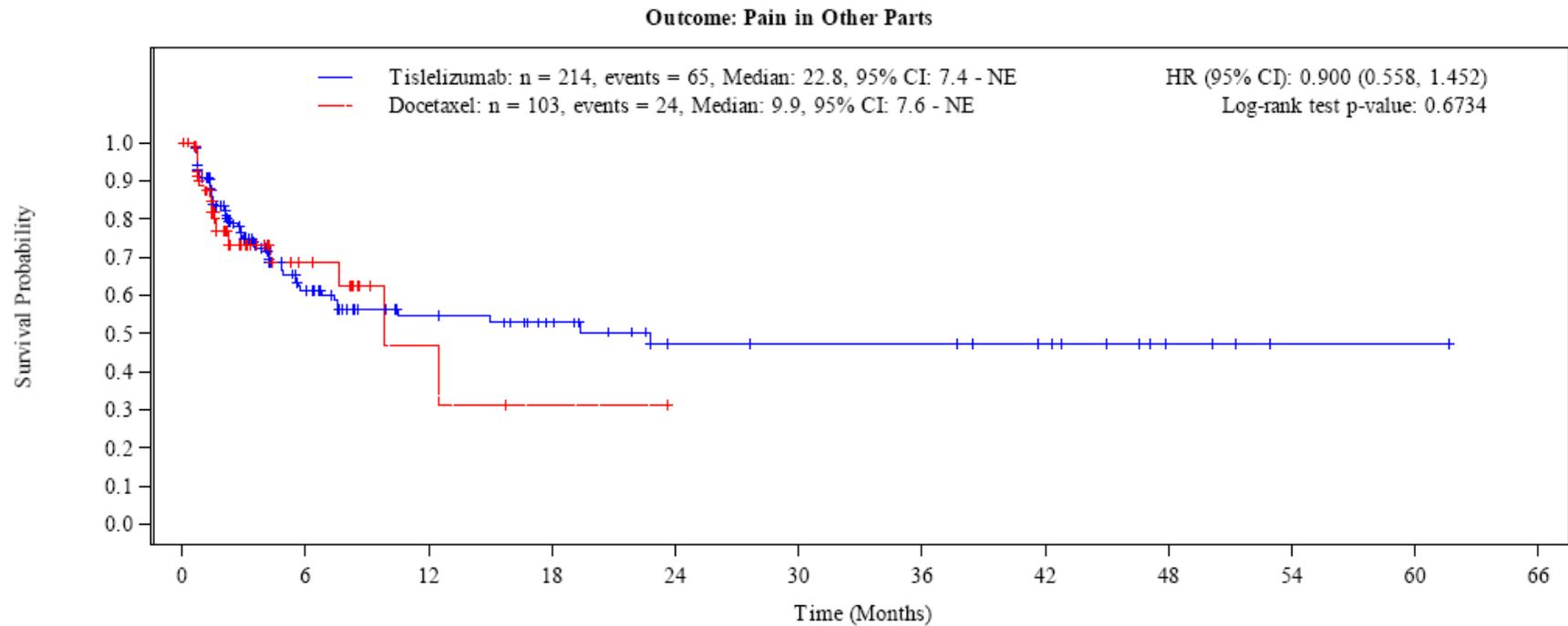


Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	59	31	22	15	15	12	9	3	1	1	0
Docetaxel	103	12	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen (Brust)) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)



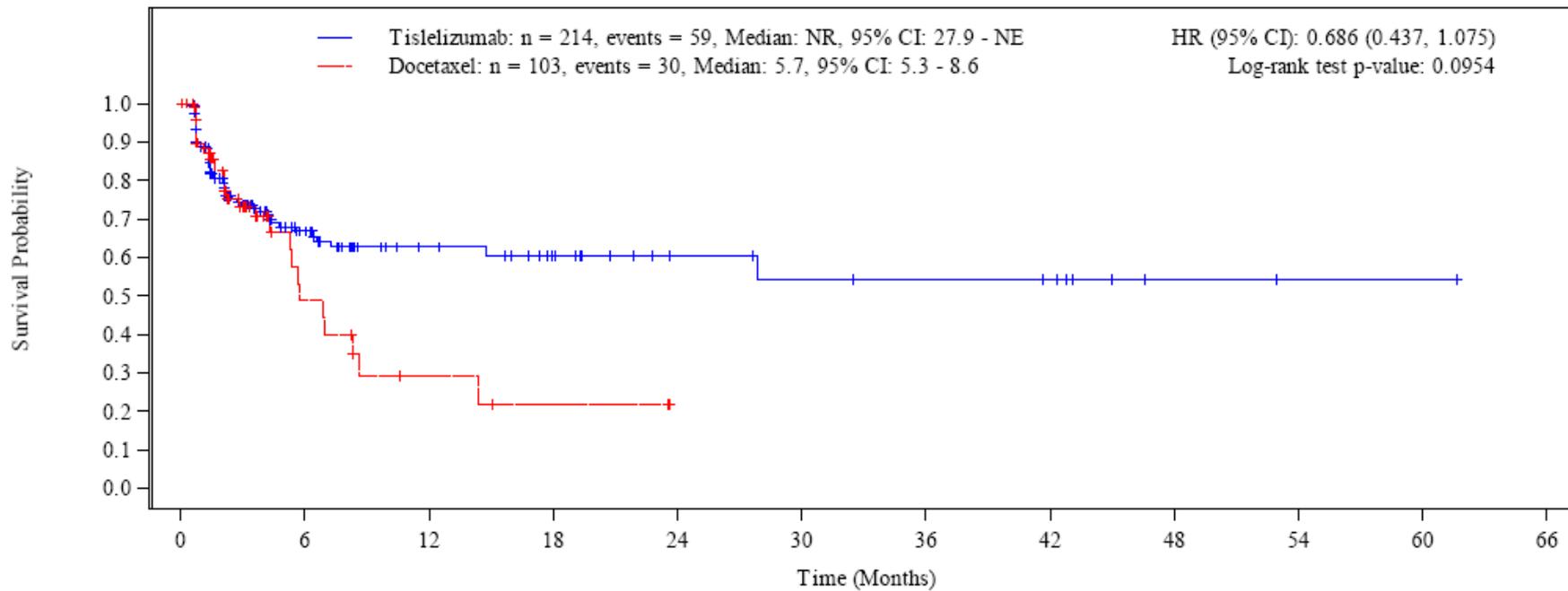
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	32	24	14	13	13	10	4	1	1	0
Docetaxel	103	12	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen (Andere)) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1% (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Peripheral Neuropathy



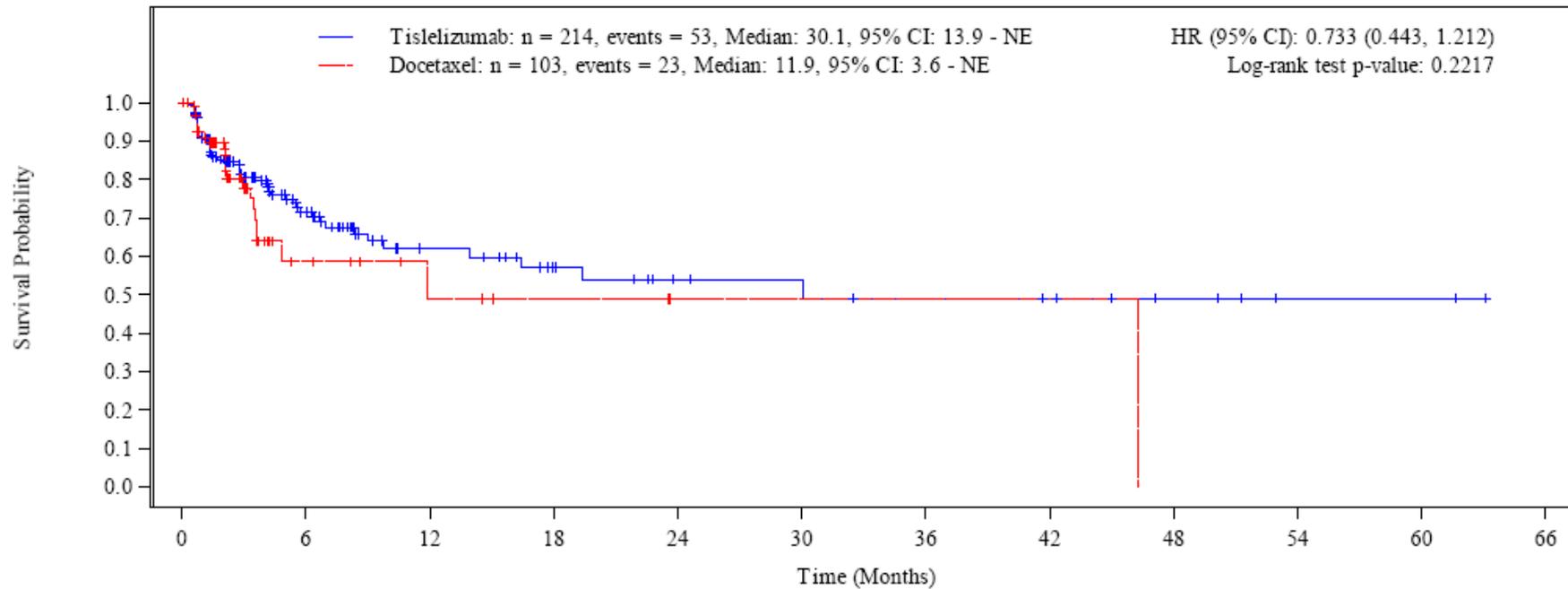
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	57	28	20	11	9	8	7	2	1	1	0
Docetaxel	103	11	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Sore Mouth



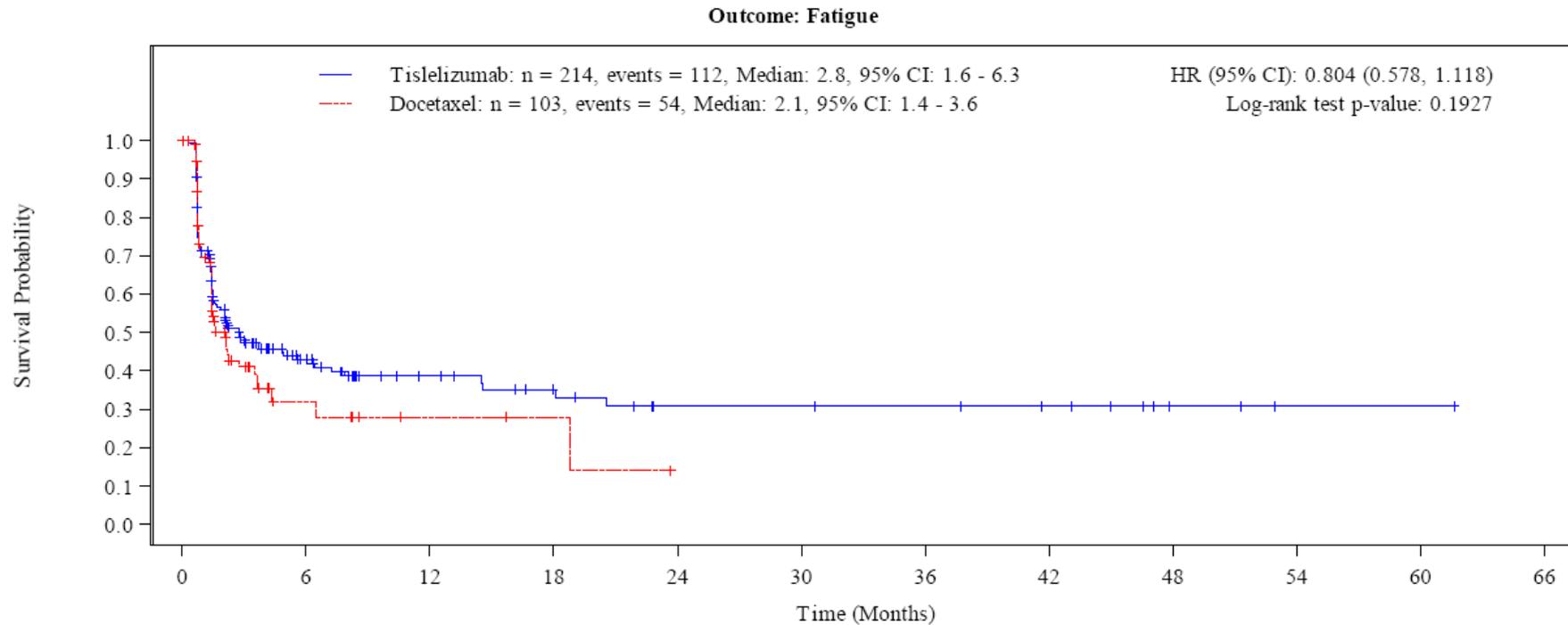
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	60	28	19	12	11	9	8	5	2	2	0
Docetaxel	103	10	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Anlage 2 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %



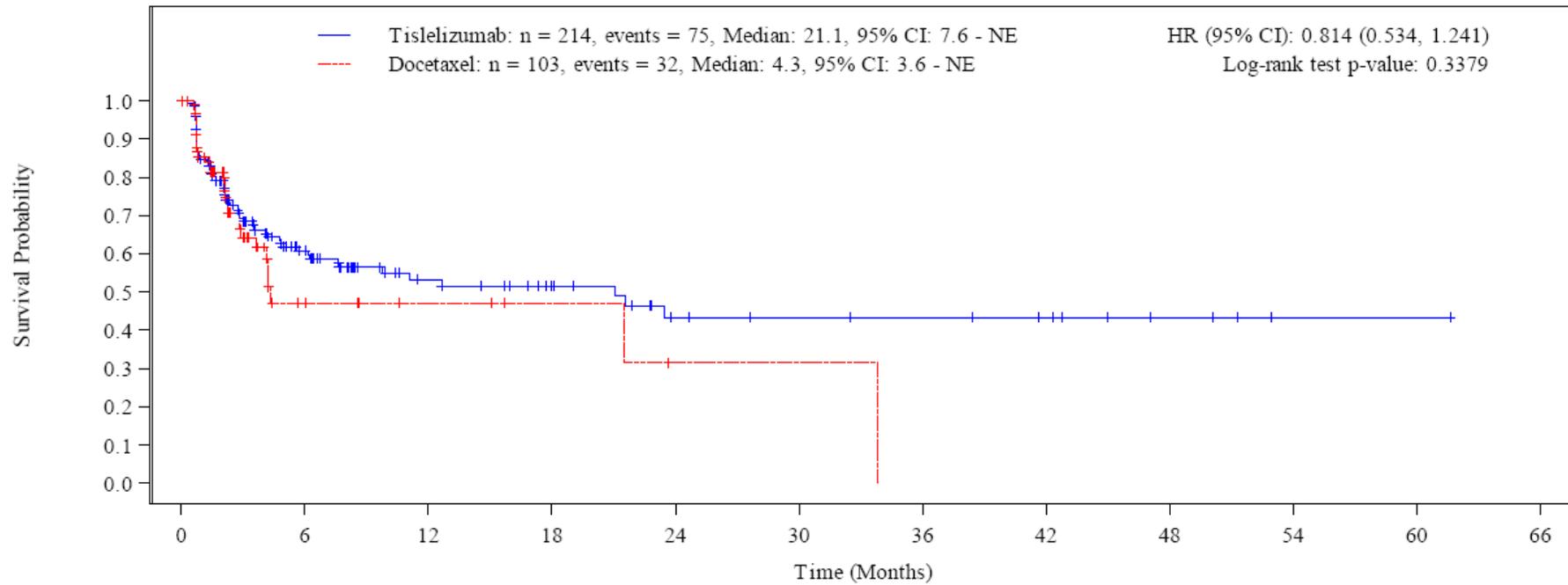
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	44	24	17	11	11	10	8	3	1	1	0
Docetaxel	103	8	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD L1 Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Nausea and Vomiting



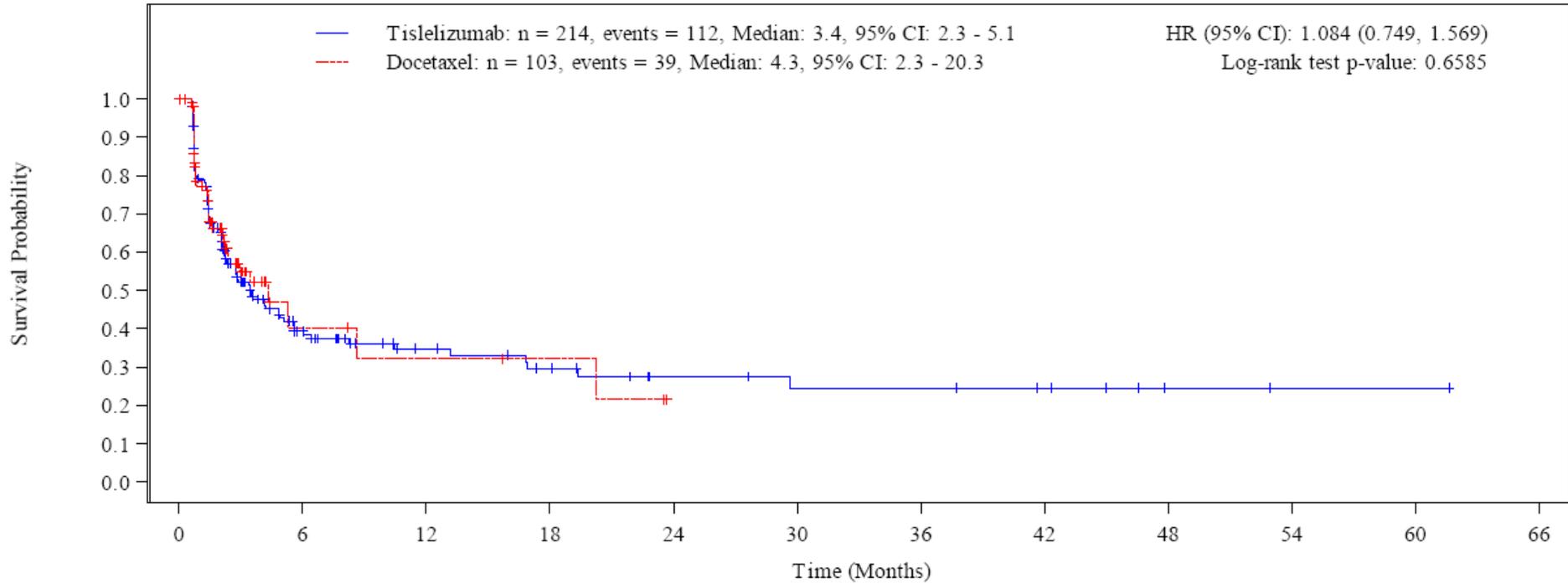
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	60	31	22	13	11	10	8	4	1	1	0
Docetaxel	103	9	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Pain



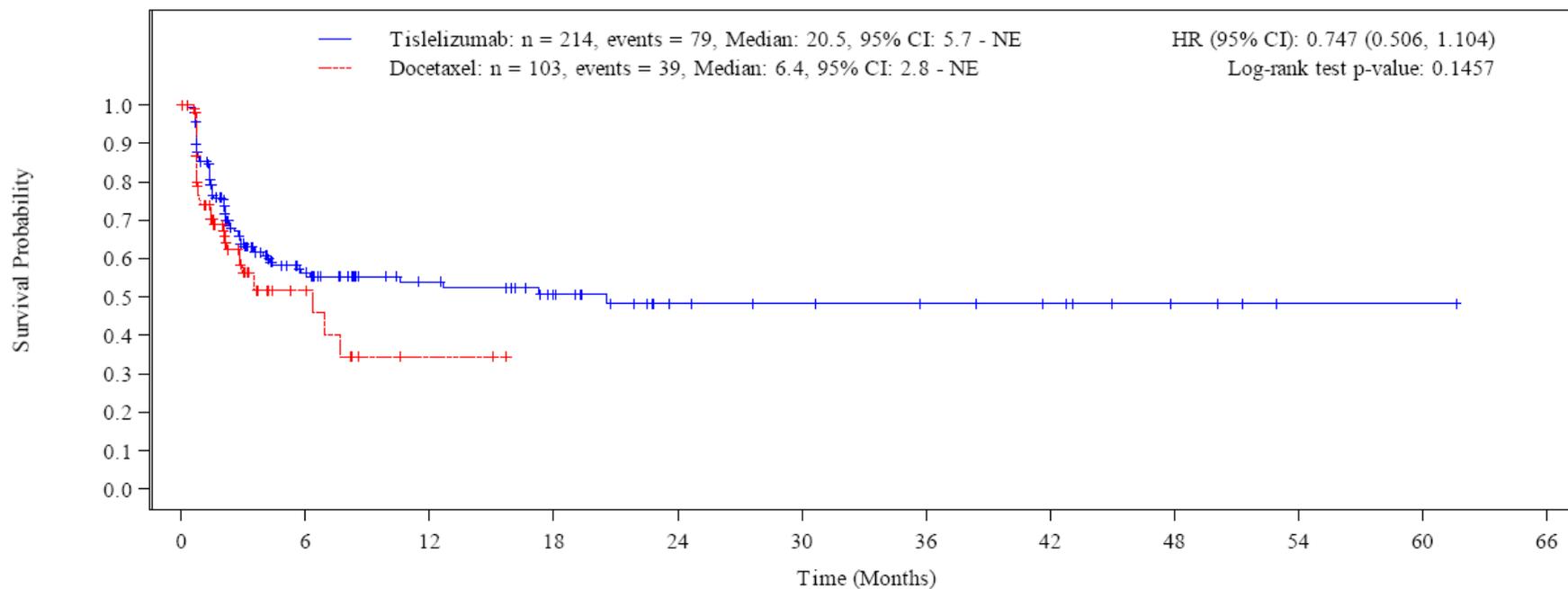
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	42	22	16	10	8	8	6	2	1	1	0
Docetaxel	103	6	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Dyspnoea



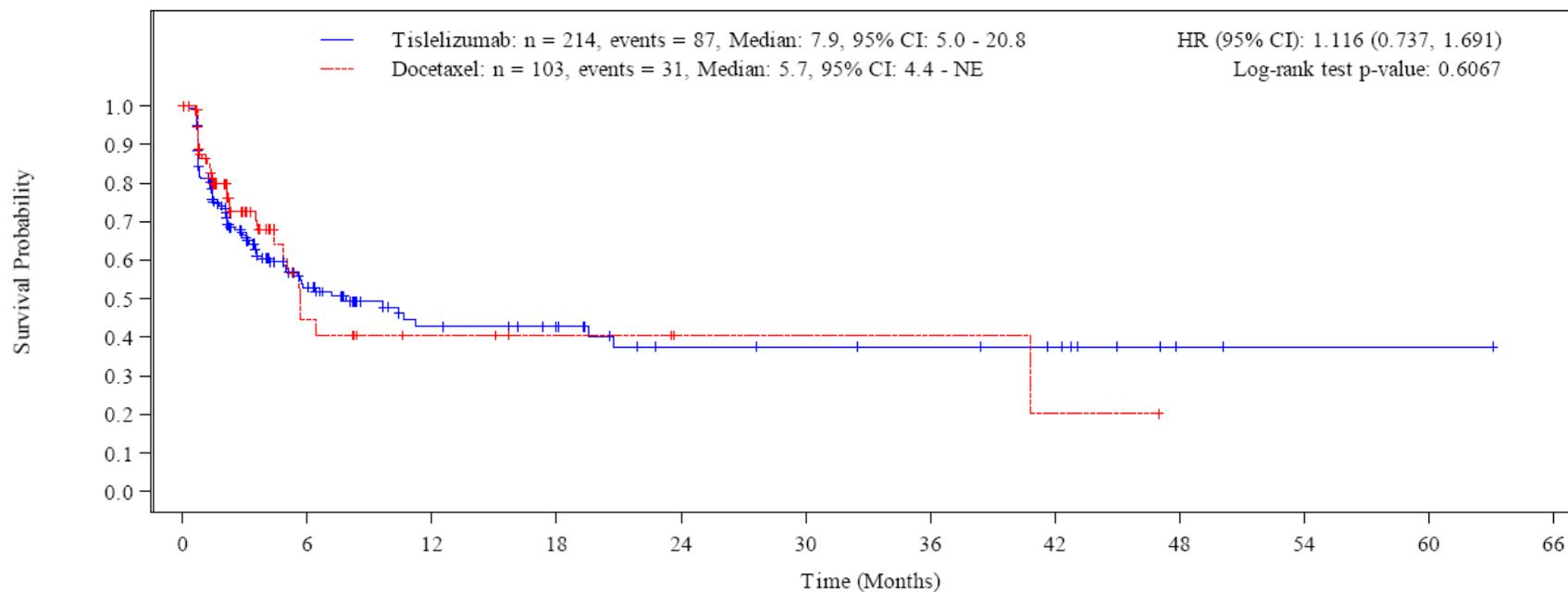
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	58	36	26	14	12	10	8	4	1	1	0
Docetaxel	103	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1% (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Insomnia



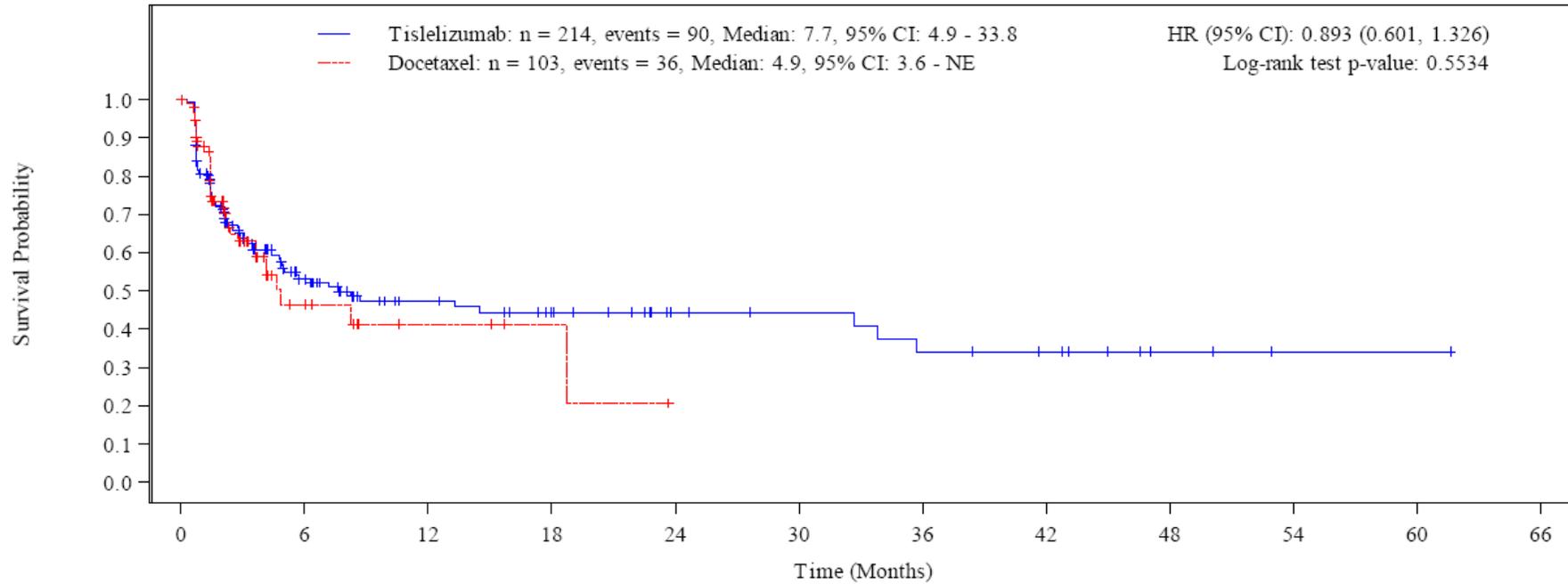
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	54	25	20	12	11	10	8	2	1	1	0
Docetaxel	103	11	6	4	2	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Appetite Loss



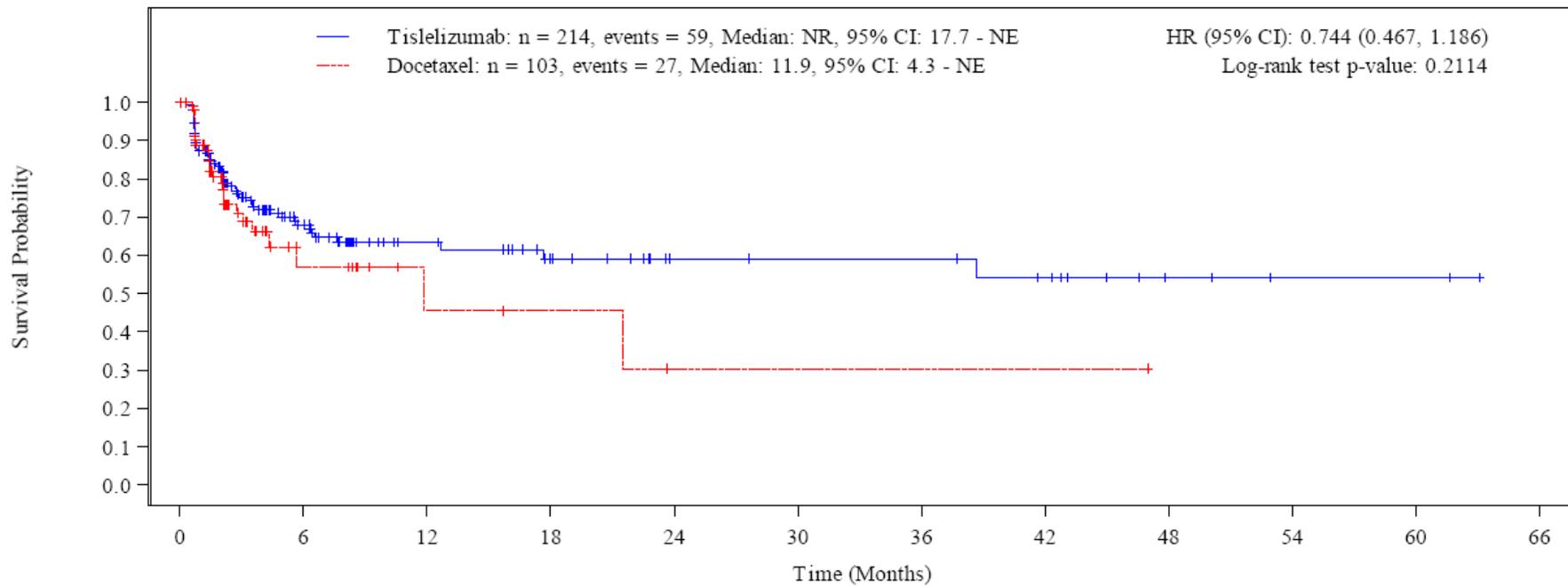
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	32	24	15	13	10	8	3	1	1	0
Docetaxel	103	11	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Constipation



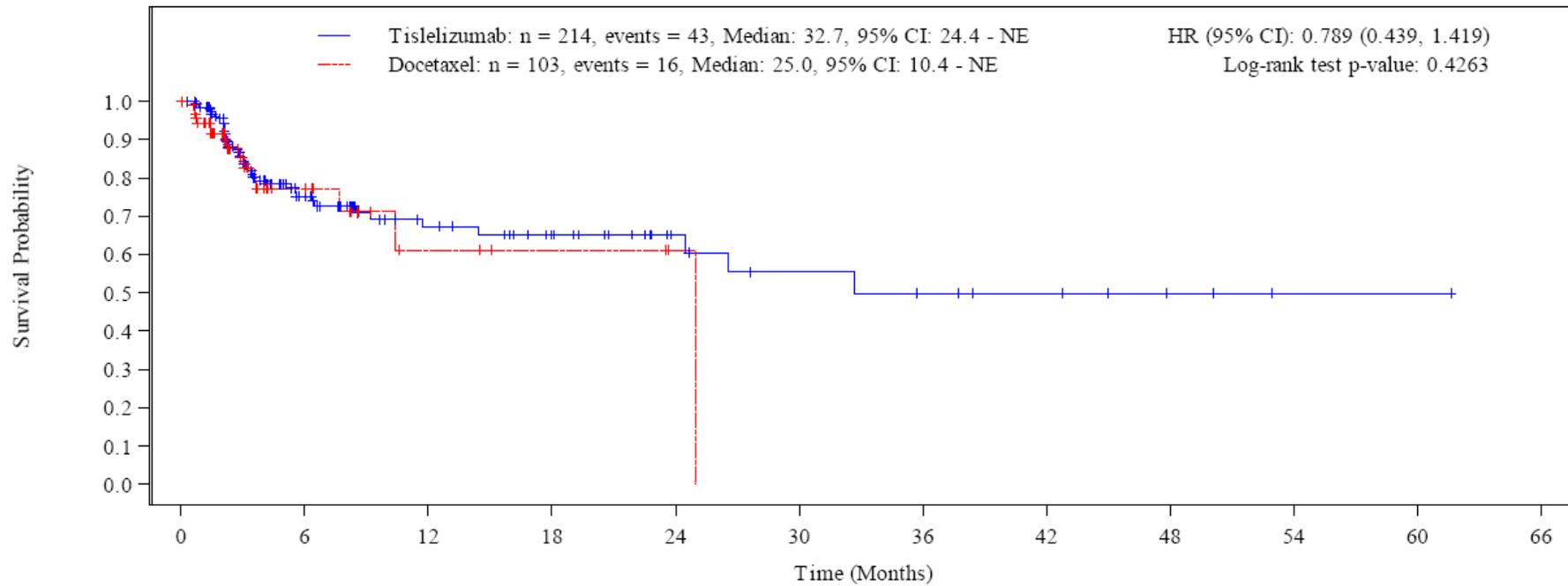
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	65	33	23	14	13	13	10	4	2	2	0
Docetaxel	103	11	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Diarrhea



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	65	34	25	14	10	8	6	3	1	1	0
Docetaxel	103	16	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Anhang 3 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %

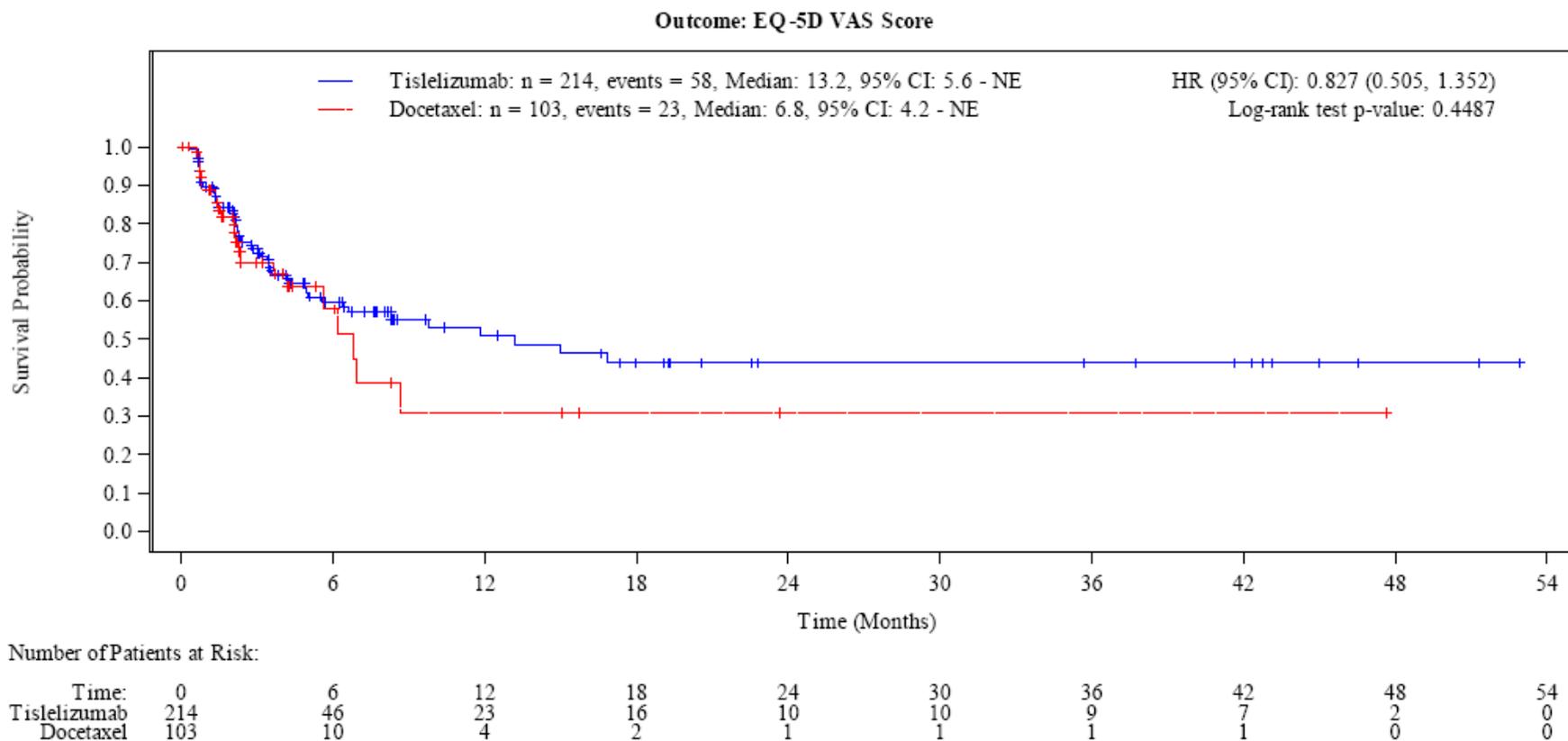


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Anhang 4 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %

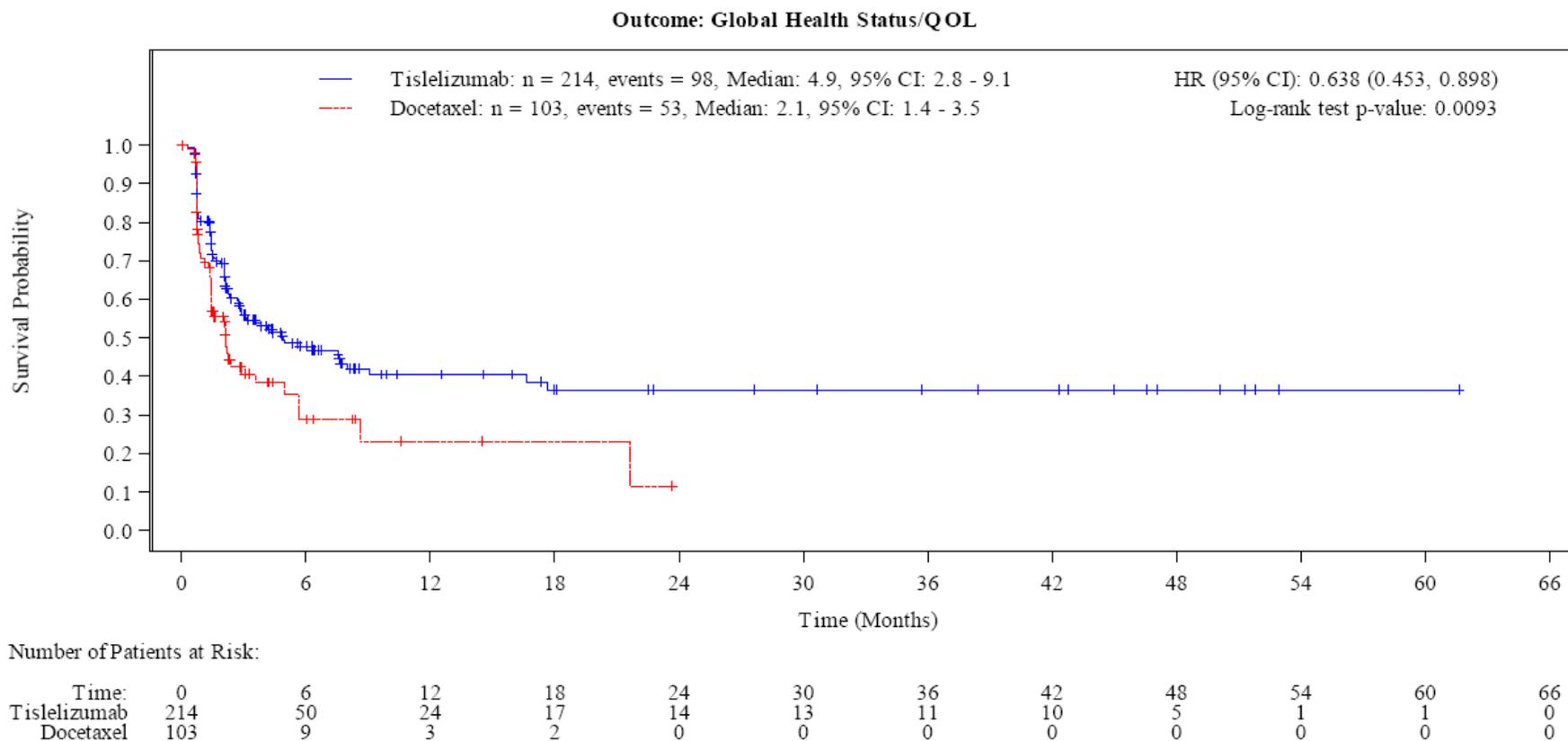
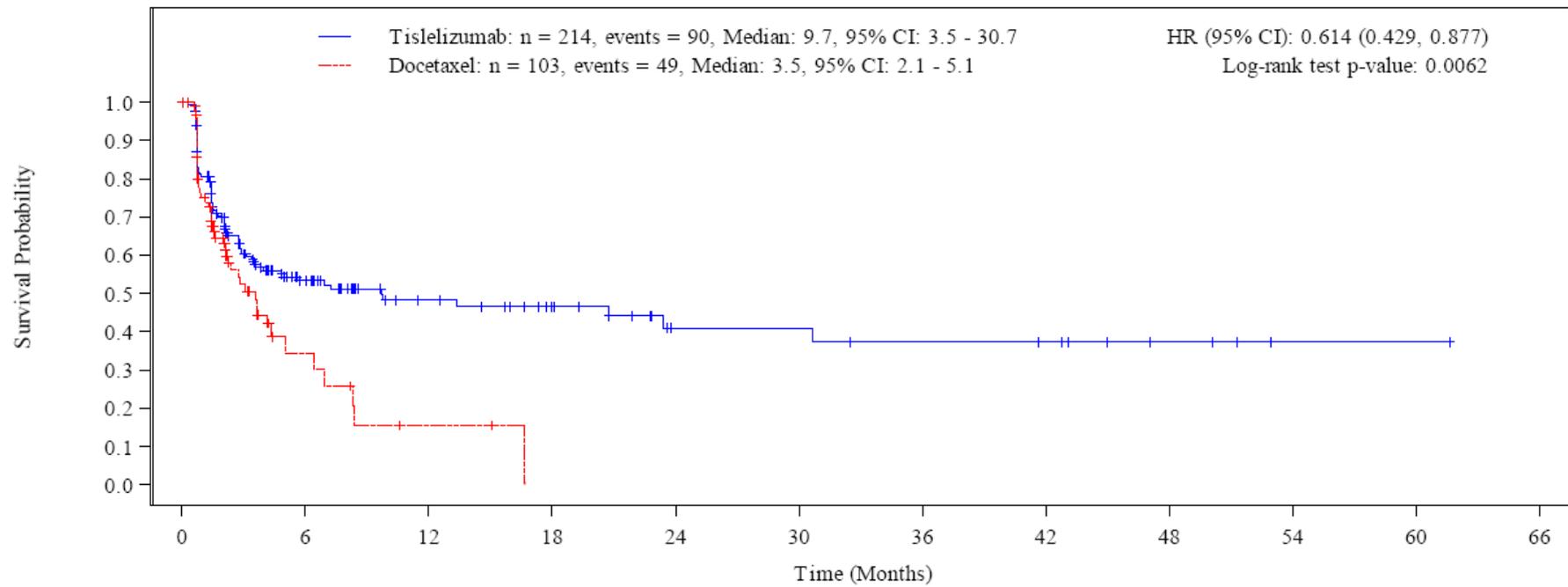


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Physical Functioning



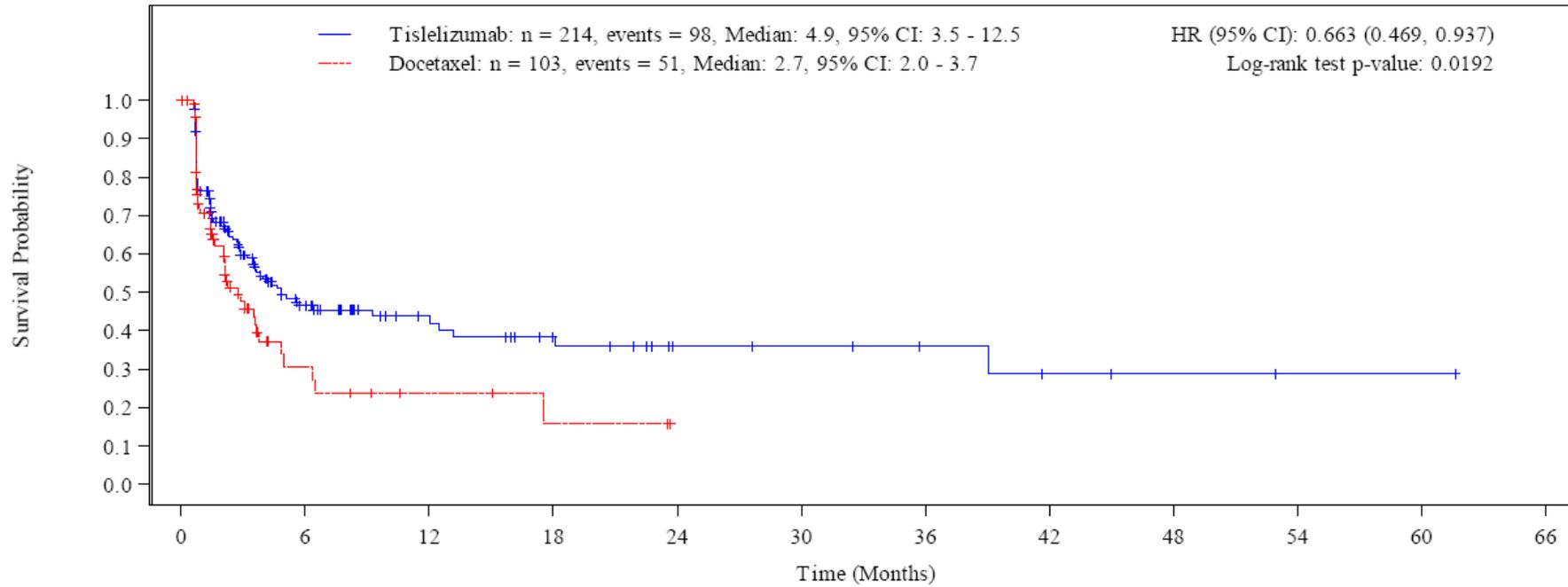
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	30	21	11	11	9	8	4	1	1	0
Docetaxel	103	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1% (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Role Functioning



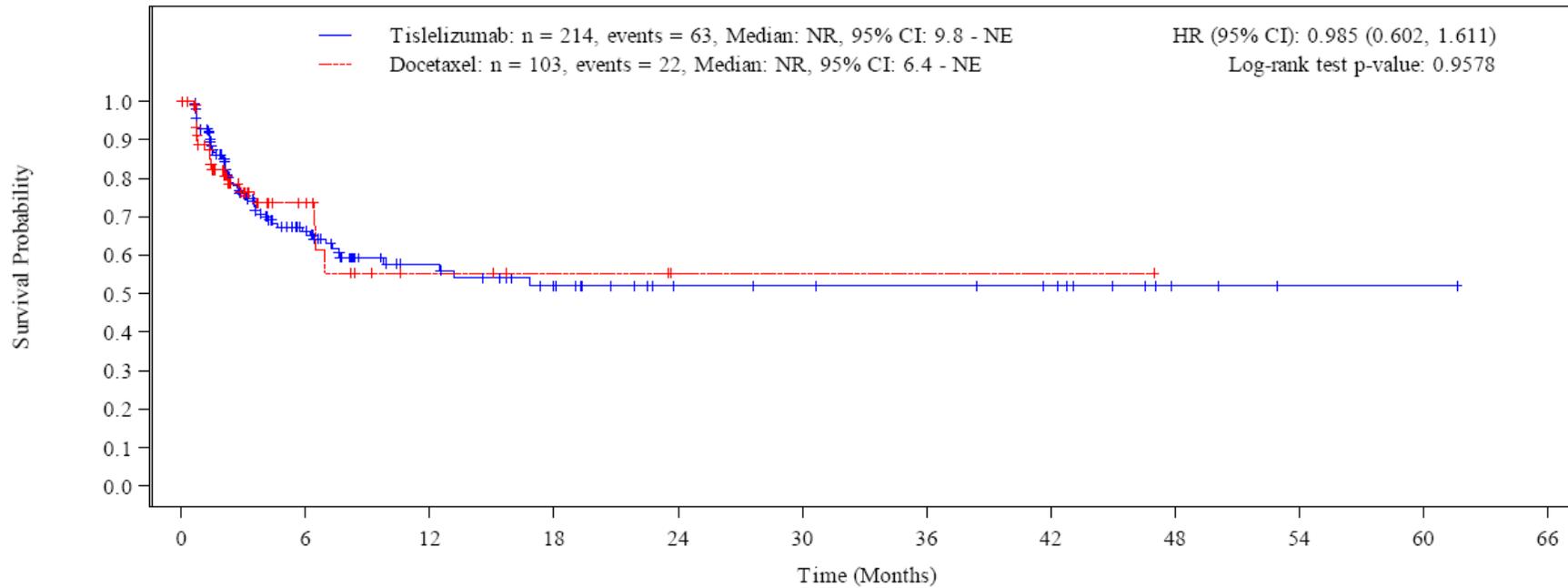
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	48	24	16	8	7	5	3	2	1	1	0
Docetaxel	103	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Emotional Functioning



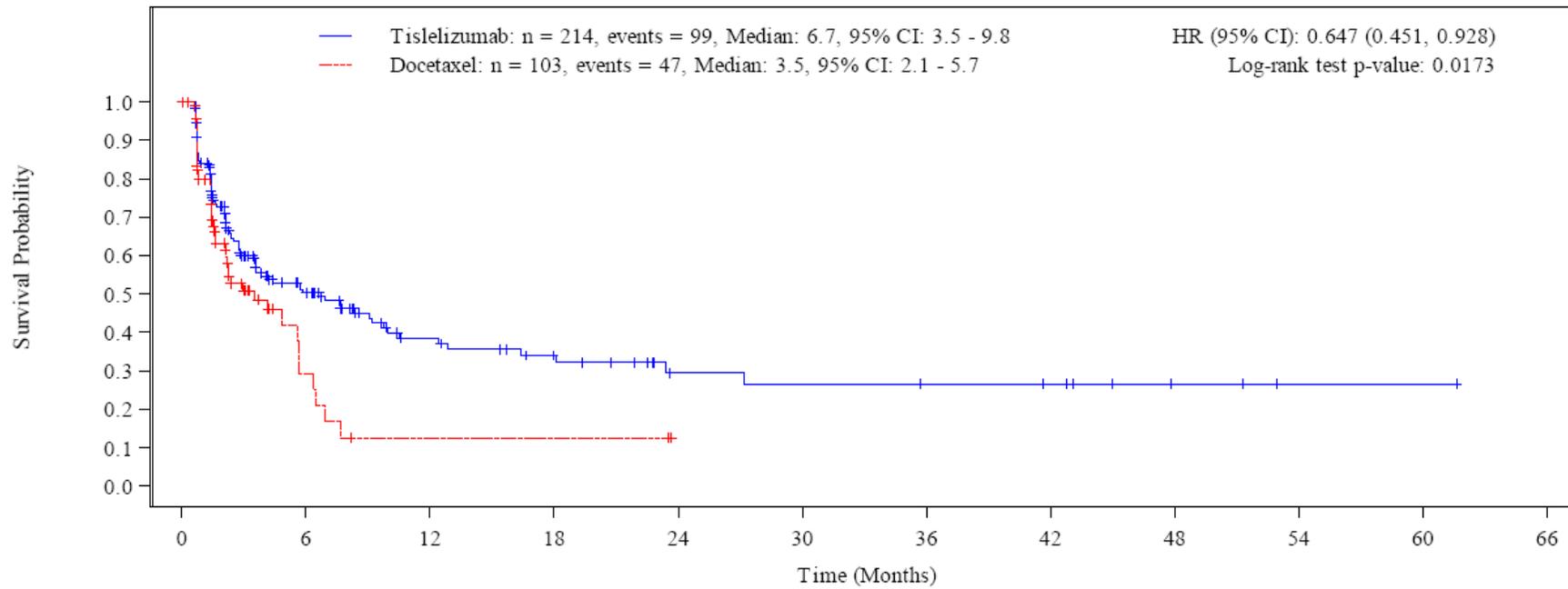
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	65	33	23	14	13	12	10	3	1	1	0
Docetaxel	103	14	5	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Cognitive Functioning



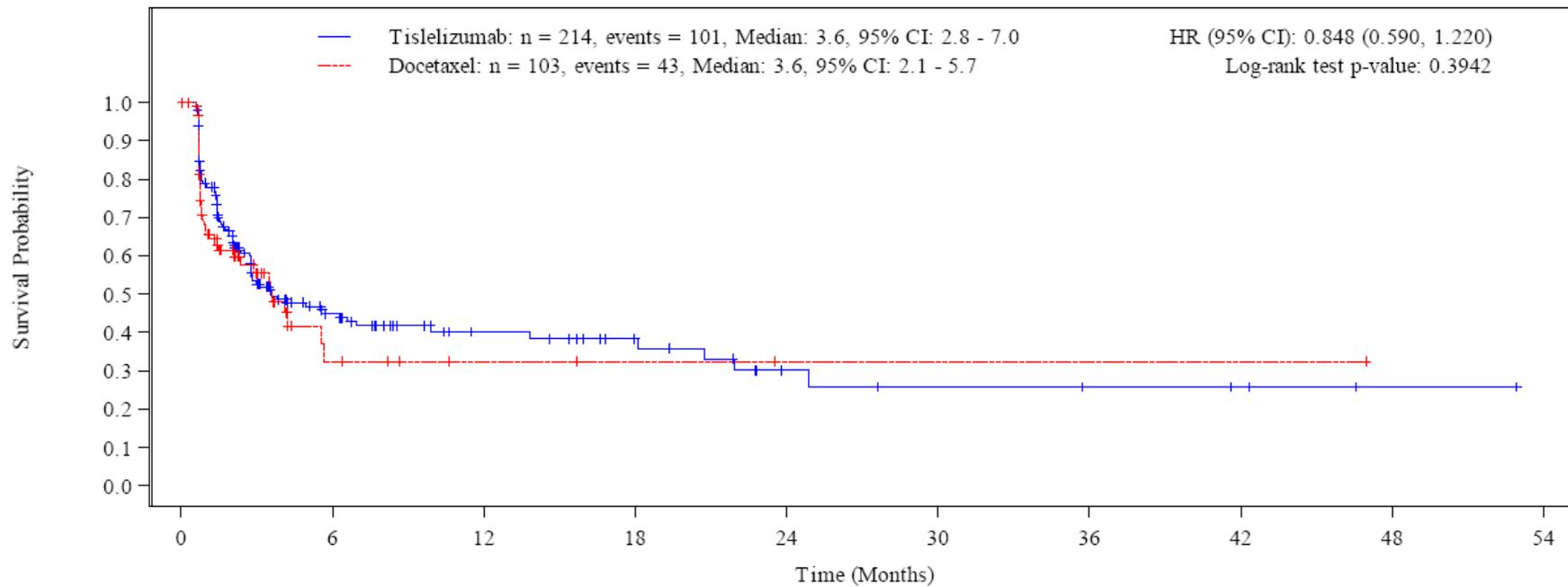
Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	214	56	27	19	10	9	8	7	3	1	1	0
Docetaxel	103	7	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Outcome: Social Functioning



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Tislelizumab	214	45	23	15	7	5	4	3	1	0
Docetaxel	103	7	3	2	1	1	1	1	0	0

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Datenschnitt: 18.01.2024)

Quelle: (10)

Nachreichung BeiGene nach mündlicher Anhörung

Datum	08. Mai 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra® Mündliche Anhörung vom 05.05.2025 Verfahrensnummer D-1128
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorwort</u></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH im Folgenden Stellung zur Diskussion, die während der mündlichen Anhörung zu Tislelizumab im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie geführt wurde. Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Erhebung und Auswertung von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (imUE) der Studie RATIONALE 303.</p> <p><u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Während der mündlichen Anhörung zu Tislelizumab im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie äußerte das IQWiG Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft der vorgelegten imUE-Auswertung. In der Diskussion wurde vom IQWiG erfragt, ob die BeiGene Germany GmbH weiteführende Analysen zur Verfügung stellen kann, die eine Bewertung der imUE ermöglichen würden. Von Seiten der BeiGene Germany GmbH erfolgte daraufhin die Rückmeldung, dass die Durchführbarkeit weiterer Analysen zunächst intern geprüft werden müsse. Im Folgenden nimmt die BeiGene Germany GmbH nun zu dieser Thematik Stellung.</p> <p>Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse sind Ereignisse, die durch eine fehlgeleitete Immunantwort im Körper ausgelöst werden. Im Rahmen der Zulassungsverfahren von Tislelizumab wurden zur Identifizierung und Bewertung hierfür zwei Methoden herangezogen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte UEs</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu den immunvermittelten UEs vor, die jedoch dennoch nicht geeignet sind, die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Die Auswertungen basieren zwar auf einer angemessenen PT-Sammlung, jedoch wurden nicht alle Ereignisse der aufgeführten PTs als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine Auswahl dieser PTs bei Erfüllen bestimmter Bedingungen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zu den im Dossier eingereichten Auswertungen übermittelt. Es wurden allerdings keine Auswertungen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ursprüngliche „Adjudikationsmethode“ wurde aufgrund methodischer Bedenken in enger Absprache mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) weiterentwickelt. Dies führte zur Verwendung der „Programmatischen Methodik“, die von der EMA befürwortet wurde.</p> <p>Die „Programmatische Methodik“ basiert auf einem vordefinierten algorithmischen Ansatz zur Identifikation immunvermittelter Ereignisse, der eine Konsistenz bei der Erfassung, der Auswahl und der Klassifizierung sicherstellt. Die Methodik ist automatisiert, basiert auf vordefinierten Kriterien und eliminiert die manuelle Bewertung durch einen „medizinischen Review“, was sowohl die Transparenz als auch die Reproduzierbarkeit verbessert.</p> <p>Der Prozess basiert auf vordefinierten Listen von Begriffen mit engem und weitem Geltungsbereich:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der enge Geltungsbereich umfasst Begriffe, bei denen ein immunvermittelter Ursprung eindeutig angegeben ist und daher immer als imUE klassifiziert werden. Beispiele hierfür sind immunvermittelte Hepatitis, Nephritis und Pneumonitis.• Der weite Geltungsbereich beinhaltet Begriffe, die potenziell oder typischerweise mit einer immunvermittelten Ursache assoziiert sein können. Die Einstufung als imUE erfolgt hier unter Berücksichtigung zusätzlicher Kriterien. Dazu zählen unter anderem immunvermittelte Kolitis, Hautreaktionen wie Ausschläge oder Dermatitis und Endokrinopathien. <p>Zusätzliche Kriterien, die zur Definition dieser Ereignisse herangezogen werden, umfassen die Behandlung der Ereignisse mit systemischen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva, die Behandlung</p>	<p>nachgereicht. Für die Nutzenbewertung liegen somit weiterhin keine geeigneten Daten vor. Bei den immunvermittelten UEs handelt es sich um therapeutische relevante und bekannte Nebenwirkungen von Tislelizumab, wie von anderen Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schilddrüsenbezogener Ereignisse mit entsprechender Therapie, die Behandlung diabetesbedingter Ereignisse mit Insulin, die Einschätzung des Prüfarztes, dass ein Ereignis ein imAE ist, die Beurteilung des Prüfarztes hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit der Studienmedikation, sowie Maßnahmen wie Unterbrechung oder Absetzung der Studienmedikation.</p> <p>Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Zu den klinisch bedeutsamen Ereignissen gehören auch seltenere Zustände wie Myositis, Myokarditis und Arthritis. Diese Kriterien wurden ausdrücklich in die Studienplanung und Definition integriert und dienen als Grundlage für die systematische Erhebung und Auswertung entsprechender Ereignisse.</p> <p>Um die Transparenz zu gewährleisten und das Verständnis der immunvermittelten Sicherheitsaspekte zu verbessern, hat die BeiGene Germany GmbH eine vollständige Liste der relevanten Begriffe des engen und weiten Geltungsbereich dem Anhang beigefügt. Die Befürwortung des CHMP bekräftigt die Validität der „programmatischen Methodik“ zur effizienten und konsistenten Identifizierung und Bewertung der imUE. Entsprechend hat die BeiGene Germany GmbH die im engen Austausch mit der EMA entwickelte und befürwortete „programmatische Methodik“ für den Datenschnitt zum 18.01.2024 im Dossier zum Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie herangezogen und die verfügbaren Daten vollumfänglich dargestellt.</p> <p>Im Anhang finden Sie den Schriftverkehr mit der EMA sowie die Zusage, den vorgeschlagenen algorithmischen Ansatz für alle zukünftigen</p>	

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsverfahren anzuwenden (1). Zudem ist eine Excel-Liste mit dem MedDRA Kodierungsqualitätsfragebogen (MedDRA Coding Quality Questionnaire, CCQ) beigefügt (2). Diese Liste umfasst sowohl die im engen als auch im weiten Geltungsbereich definierten Begriffe und dient als umfassende Übersicht der beobachteten Ereignisse.</p> <p>Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH stellt die im Austausch mit der EMA entwickelte und befürwortete Methodik zur Identifizierung und Bewertung von imUE einen wissenschaftlich fundierten, methodisch konsistenten Ansatz dar. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen sind vollständig und bilden die verfügbaren Daten sachgerecht ab. Weitere post hoc-Analysen können dem G-BA gegenwärtig nicht zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

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

Literaturverzeichnis

1. BeiGene. CHMP Initial Scientific Advice meeting - Tislelizumab. 2023.
2. BeiGene Ltd. Immune-mediated Adverse Events MedDRA Coding Quality Questionnaire v2.4. 2024.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	10.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab – Tevimbra® <i>2025-01-01-D-1128</i>
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tislelizumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertem oder ALK (Anaplastische Lymphomkinase)-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben (Europäische Kommission, 2025; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen• Patientinnen und Patienten mit PD-L1positiven Tumoren: Zusatznutzen nicht belegt <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025) .</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von onkologischen Erkrankungen. Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von soliden Tumoren.</p> <p>Boehringer hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2024a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2024b) erhalten.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Tislelizumab.	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen und Offenlegung der Antworten</p> <p>Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2025). Tevimbra - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved April 10, 2025, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2025). IQWiG-Berichte - Nr. 1968 - Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie). Retrieved April 10, 2025, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1118/#nutzenbewertung>

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich laut IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien. Aus Sicht von MSD ist die Kritik an den eingesetzten Folgetherapien aus zwei Gründen nicht nachvollziehbar.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Für die vorliegende Patientenpopulationen gibt es laut den Leitlinien keine klaren Therapieempfehlungen.2. Da es sich um eine internationale Studie handelt, ist es schlüssig, dass, neben den in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen, weitere Folgetherapien zum Einsatz kamen. <p>Die Folgetherapien sollten daher keinen Einfluss auf die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben haben.</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Tislelizumab (Tevimbra) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tislelizumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie; zudem sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1- negativen Tumoren) oder Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab oder Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS \geq 1 %]) oder Atezolizumab oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1- negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) fest. Für die Subgruppe A) Patient:innen mit PD-L1-negativen Tumoren sieht das IQWiG in einer Gesamtabwägung der Therapieeffekte bei Nebenwirkungen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Subgruppe B) Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) (Tevimbra®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG zu Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) (Tevimbra®) (1) wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Pfizer erachtet diesen Endpunkt als patientenrelevant. Eine Verlängerung des PFS bedeutet für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Die Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (2). Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten oder die Patientin unmittelbar relevant (3, 4). Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder hinauszögern und die Patientenautonomie sichern (5). Es erscheint also naheliegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patient:innen von Vorteil ist, wenn das PFS verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patient:innen mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatient:innen die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (6, 7). Auch die S3-Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatient:innen mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferärztinnen und Prüferärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptombefreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist. Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar (2).</p> <p>Das PFS ist für Patient:innen mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das OS verbunden ist, besonders dann, wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben 2 Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patient:innen ergeben. Untersuchungen bei Patient:innen mit NSCLC zeigten, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patient:innen bewertet wurde (8-10). Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patient:innen in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des PFS und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patient:innen bei einer Therapieentscheidung sind (11).</p> <p>Aufgrund der angeführten Argumentation ist das PFS per se für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt PFS ist patientenrelevant und dessen Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 11.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-128>.
- (2) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0, 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am [22.04.2025]
- (3) Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(3):475–81.
- (4) Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 5(1):28–32.
- (5) Tse BC, Said BI, Fan ZJ, Hueniken K, Patel D, Gill G et al. Longitudinal Health Utilities, Symptoms and Toxicities in Patients with ALK-Rearranged Lung Cancer Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Prospective Real-World Assessment 2020; *Curr Oncol.* 27(6).
- (6) Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(6):423–31.
- (7) McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol* 2012; 10(1):1–9.
- (8) Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1):224–31.
- (9) Bridges JFP, La Cruz M de, Pavilack M, Flood E, Janssen EM, Chehab N et al. Patient preferences for attributes of tyrosine kinase inhibitor treatments for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* 2019; 15(34):3895–907.
- (10) Sun H, Wang H, Xu N, Li J, Shi J, Zhou N et al. Patient Preferences For Chemotherapy In The Treatment Of Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Discrete Choice Experiment (DCE) Study In China. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13:1701–9. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631985>
- (11) Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6):657–70

5.6 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.38, Z. 13 – 16 und S. I.53, Z. 38 - 41	<p>Anmerkung: <i>„Für die patientenberichteten Endpunkte war die Beobachtungsdauer in der Studie RATIONALE 303 an die Behandlungsdauer geknüpft und dadurch zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich.“ (...) „In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und ein negativer Effekt von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Vorteile zeigen sich dabei insbesondere bei den schweren UEs, zum Teil in erheblichem Ausmaß. Es liegen allerdings keine geeigneten Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patientenberichtete Endpunkte sollten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><u>Begründung:</u> Das IQWiG kritisiert, dass keine geeigneten Daten für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) vorliegen, da die Beobachtungszeiträume der Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität verkürzt und an das Therapieende gekoppelt waren.</p> <p>Dadurch wurden die Daten nur bis zum Therapieende oder kurz danach erhoben – nicht aber über den gesamten Studienzeitraum. Allerdings ist es in der Praxis häufig nicht realisierbar oder aus ethischen Gründen nicht vertretbar, Patient:innen länger als bis zum Therapieende zu beobachten. Dies wurde beispielsweise kürzlich auch in der mündlichen Anhörung zu Atezolizumab in der Indikation NSCLC, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie, deutlich von den medizinischen Experten hervorgehoben (1).</p> <p>Da die Erhebung auch umsetzbar sein bzw. dem Versorgungsalltag bzw. der Studienrealität entsprechen sollte, sind die Ergebnisse aus patientenberichteten Endpunkten zu berücksichtigen – auch wenn diese nicht den geforderten Kriterien des IQWiG entsprechen.</p>	<p>stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen ($> 50\%$) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.</p> <p>Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p> <p>Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30</i></p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Atezolizumab (D-1118) – Stenografisches Wortprotokoll –. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1136/#stellungennahmen> [Abgerufen am: 07.04.2025]

5.7 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab, Zweitlinie
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

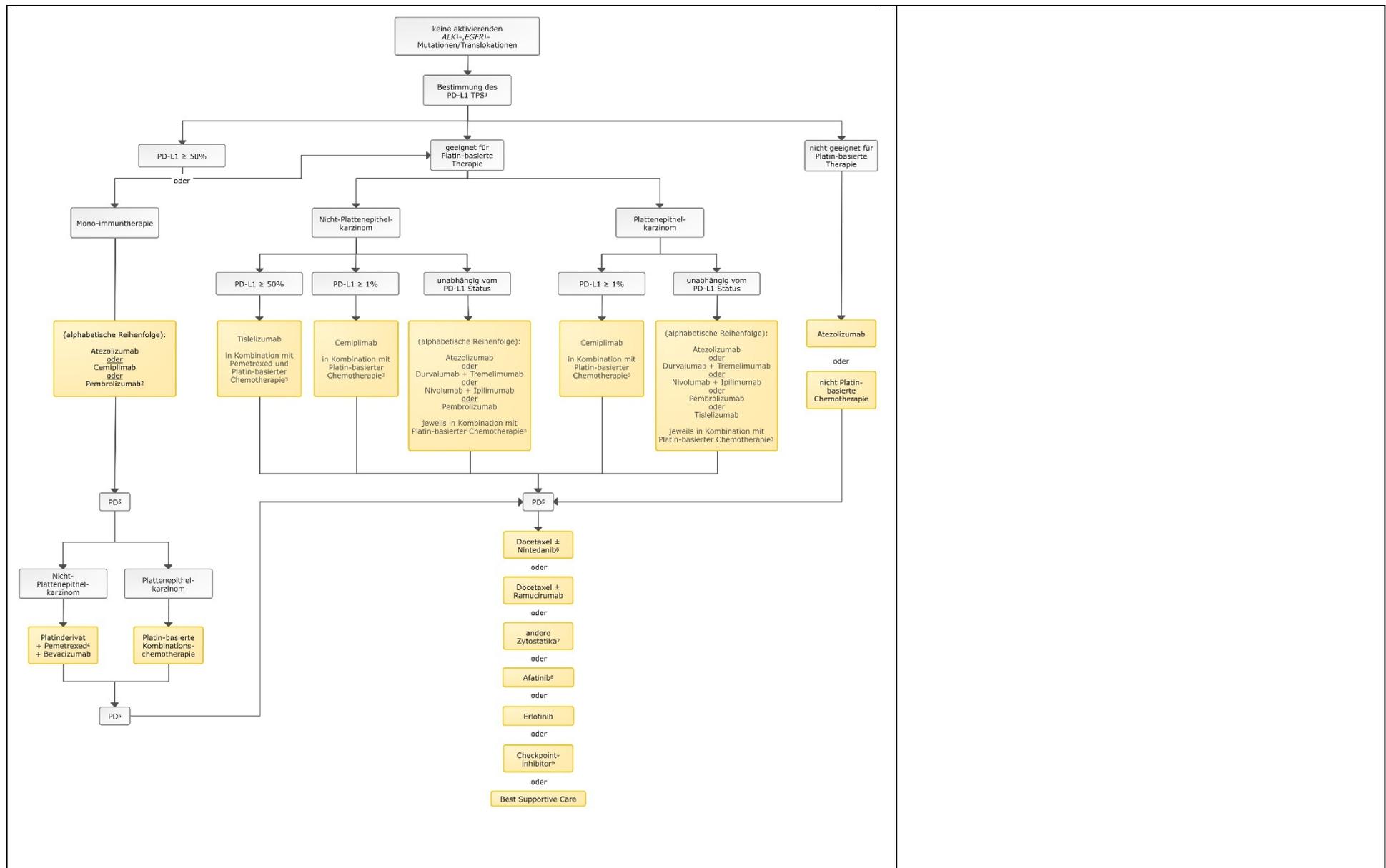
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab ist ein weiteres Verfahren beim fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Vortherapie. Tislelizumab ist zugelassen als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach platinbasierter Chemotherapie. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet, und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel +Nintedanib </td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> <td>PD-L1 negativ</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 positiv</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppe n	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel +Nintedanib 	beträchtlich	Anhaltspunkt	PD-L1 negativ	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	PD-L1 positiv	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.		
Subgruppe n	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																							
-	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel +Nintedanib 	beträchtlich	Anhaltspunkt	PD-L1 negativ	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																							
				PD-L1 positiv	nicht belegt	-																							
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen. 																													

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Tislelizumab ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie RATIONALE 303 zum Vergleich von Tislelizumab vs Docetaxel. • Tislelizumab führte in dieser Population bei Studienschluss nicht zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die diesbezüglichen Ergebnisse im Dossier unterscheiden sich von der Primärpublikation. • Tislelizumab führte gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Senkung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. • Der Bericht des IQWiG enthält den Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens bei Pat. ohne Nachweis einer PD-L1-Expression und keines Zusatznutzens bei Pat. mit PD-L1 Expression. <p>Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Zweitlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Das Patientenkollektiv ist heute klein. Die Wirksamkeit von Tislelizumab nach CPI-Vorbehandlung ist unklar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Das trifft insbesondere auf Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach systemischer Vortherapie zu.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapieentscheidende Parameter beim r/r NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie, Molekulardiagnostik, PD-L1-Status und Vortherapie [1, 2]. Aktuelle Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Pat. ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹-Aberrationen [2]	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Pat. ohne Nachweis genetischer Marker für eine molekular zielgerichtete Therapie sind vielfältig. Die Mehrzahl der Arzneimittel wurde gegen Docetaxel, nach einer reinen Chemotherapie in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI) geprüft.</p> <p>Tislelizumab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper. Die kompetitive Bindung an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Tislelizumab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Tislelizumab nach systemischer Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Zweitlinientherapie mit Tislelizumab beim r/r NSCLC</p> <table border="1" data-bbox="165 963 1379 1248"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RATIONALE 303 [3], Dossier</td> <td>alle</td> <td>Docetaxel</td> <td>Tislelizumab</td> <td>805 (2:1)</td> <td>4,9 vs 9,8⁶</td> <td>2,3 vs 2,9 0,851⁷ p = 0,2318</td> <td>11,7 vs 15,4 0,791 p = 0,0838</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>	Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	RATIONALE 303 [3], Dossier	alle	Docetaxel	Tislelizumab	805 (2:1)	4,9 vs 9,8 ⁶	2,3 vs 2,9 0,851 ⁷ p = 0,2318	11,7 vs 15,4 0,791 p = 0,0838	
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)										
RATIONALE 303 [3], Dossier	alle	Docetaxel	Tislelizumab	805 (2:1)	4,9 vs 9,8 ⁶	2,3 vs 2,9 0,851 ⁷ p = 0,2318	11,7 vs 15,4 0,791 p = 0,0838										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1. Weitere Optionen sind zielgerichtete Therapien bei Nachweis der Therapie-steuernden genetischen Aberrationen, sowie die zugelassenen Arzneimittel Afatinib, Erlotinib und Ramucirumab/Docetaxel.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder – Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder – Nivolumab oder – Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)) oder

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab oder – Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 303. Die Studie enthielt eine 2:1 Randomisierung von Tislelizumab versus Docetaxel. Letzter Datenschnitt und Studienabschluss war der 18. Januar 2024.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 303 zum Vergleich von Tislelizumab mit Docetaxel vor. Die Studie wurde zwischen November 2017 und Januar 2024 in 109 Studienzentren in Asien, Osteuropa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression nach Behandlung mit mindestens einer vorherigen platinbasierten Therapie aufwiesen, jedoch nicht mehr als zwei vorherige Linien einer systemischen Chemotherapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, mit bekannter EGFR-</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zum Studieneinschluss die Testung des PD-L1-Expressionsstatus vorgesehen. Der Studieneinschluss erfolgte jedoch unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.</p> <p>Insgesamt wurden 805 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab (N = 535) oder Docetaxel (N = 270) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinie (Zweit- vs. Drittlinie) und PD-L1-Expression ($\geq 25\%$ vs. $< 25\%$).</p> <p>Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen in Zyklen von 3 Wochen weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung war gemäß Studienplanung bis zur Krankheitsprogression, jeweils bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen. Im Interventionsarm konnte die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlung auch über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientin beziehungsweise der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin von der Behandlung profitierte, keine Verschlechterung der Symptome oder inakzeptable Toxizität vorlag.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie RATIONALE 303 ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zum 3. Datenschnitt vom 18. Januar 2024 vor. Es handelt sich dabei um die Auswertung zum Studienende. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung</u></p> <p>In die Studie RATIONALE 303 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Expressionsstatus eingeschlossen. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der in der Studie eingesetzte Komparator Docetaxel jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren eine geeignete Therapieoption dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist damit ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 303 relevant, die einen negativen PD-L1-Expressionsstatus aufweist. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 1 % vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der im Dossier abgebildete prozentuale Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen mit dem Tumour Proportion Score (TPS) gleichzusetzen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewertete Teilpopulation wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für Tislelizumab umfasst diese 214 und für Docetaxel 103 der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>Auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 sind jedoch ausschließlich Aussagen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus < 1 %) möglich. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus ≥ 1 %) liegen aus der Studie RATIONALE 303 dagegen keine geeigneten Daten vor. Der G-BA sieht es daher als sachgerecht an, eine Aufteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vorzunehmen
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war der primäre Studienendpunkt in RATIONALE 303. Zum finalen Datenschnitt war die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Dieses Ergebnis weicht von der Primärpublikation ab. Hier hatte sich eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 16,9 vs 11,9 Monaten gezeigt (HR 0,66; p<0,0001).</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Es wurde im Tislelizumab-Arm gegenüber der Kontrolle nicht signifikant verlängert.</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Tislelizumab gegenüber Docetaxel etwa verdoppelt.</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Allgemeine Parameter des Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Änderungen bei Symptomen zugunsten von Tislelizumab sind eher auf das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum zurückzuführen.</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen ($> 50\%$) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.</p> <p>Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p> <p>Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 häufiger im Docetaxel- als im Tislelizumab-Arm (72,4 vs. 42,7%) auf. Die Rate von immunvermittelten Nebenwirkungen aller Schweregrade wird in der Primärpublikation mit 18,9% angegeben. Am häufigsten waren Hypothyreose mit 7,9% und Lungenerkrankungen (Pneumonitis) mit 4,5%.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 10,8% im Tislelizumab-Arm niedriger als im Docetaxel-Arm mit 13,3%.</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie RATIONALE 303 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab gegenüber Docetaxel.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte UEs</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu den immunvermittelten UEs vor, die jedoch dennoch nicht geeignet sind, die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Die Auswertungen basieren zwar auf einer angemessenen PT-Sammlung, jedoch wurden nicht alle Ereignisse der aufgeführten PTs als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auswahl dieser PTs bei Erfüllen bestimmter Bedingungen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zu den im Dossier eingereichten Auswertungen übermittelt. Es wurden allerdings keine Auswertungen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse nachgereicht. Für die Nutzenbewertung liegen somit weiterhin keine geeigneten Daten vor. Bei den immunvermittelten UEs handelt es sich um therapeutische relevante und bekannte Nebenwirkungen von Tislelizumab, wie von anderen Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)</i></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs; darin enthalten: Neutropenie, Leukopenie und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)) und Untersuchungen (schwere UEs; darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils schwere UEs)), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.</p> <p><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.</p> <p><u>Fazit zu Nebenwirkungen:</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt zeigt sich für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel eine statistisch signifikante Verbesserung bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE überwiegend Vorteile feststellen. Zu immunvermittelten UEs liegen keine geeigneten Daten vor.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf die bessere Verträglichkeit von Tislelizumab im Vergleich gegenüber Docetaxel. Die Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität werden nicht berücksichtigt. Auf der Basis dieser Auswertung und der vom G-BA festgelegten ZVT wird eine Subgruppenbildung nach der PD-L1-Expression vorgeschlagen mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $<1\%$ und keinem Zusatznutzen bei den anderen Pat.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tislelizumab anhand</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

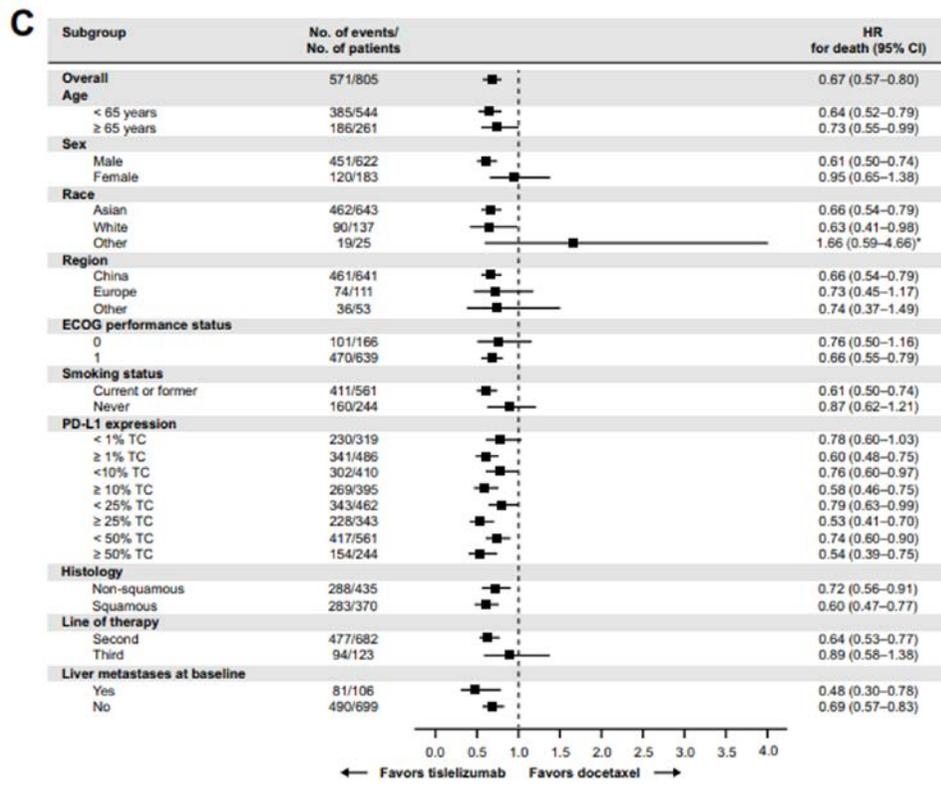
Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 5</p> <p>Diese Bewertung wurde auf der Basis der publizierten Daten erstellt.</p>	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Tislelizumab wird in dieser Indikation als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>7. Diskussion</p> <p>Tislelizumab ist ein neuer PD-1-Inhibitor mit Zulassungen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes. In RATIONALE 303 zeigt Tislelizumab eine Wirksamkeit als Monotherapie beim r/r NSCLC nach platinbasierter Chemotherapie. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Aktueller Versorgungskontext</u></p> <p>Die Studie RATIONALE 303 wurde 2017 gestartet. Die aktuelle Versorgung in Deutschland entspricht nicht mehr dem damaligen Standard. Es gibt derzeit in Deutschland nur wenige Pat., die weder in der perioperativen Therapie noch im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden. Entsprechend ist das aktuelle Patientenkollektiv nicht mehr mit dem Kollektiv von RATIONALE 303 vergleichbar. Das betrifft nicht nur Tislelizumab. Auch bei den anderen, in dieser Indikation zugelassenen CPI ist die Wirksamkeit beim r/r NSCLC nach Immunvortherapie unklar.</p> <p><u>Relevanz von Subgruppen</u></p> <p>In der Primärpublikation sind die Ergebnisse von RATIONALE 303 nach den Stratifikationsmerkmalen aufgeschlüsselt [3]:</p>	<p>a2) <u>Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie liegen Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Docetaxel vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13. Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 sowie</p>

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



für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.

Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) keine

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Danach zeigt sich u. a. keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Pat. ohne nachweisbare PD-L1-Expression. Das ist schwer mit dem IQWiG-Vorschlag für einen Zusatznutzen von Tisilizumab in dieser Subgruppe zu vereinbaren.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 35,1% ungewöhnlich hoch, auch höher als in anderen Studien mit Einsatz von Tislelizumab. Der Grund für diese Unterschiede ist unklar, hierauf ist in der Versorgung bei Einsatz von Tislelizumab intensiv zu achten.</p> <p>Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Zweitlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Das Patientenkollektiv ist heute klein. Die Wirksamkeit von Tislelizumab nach CPI-Vorbehandlung ist unklar.</p>	<p>bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität vorliegen. Ebenfalls liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Zudem wird berücksichtigt, dass die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.</p> <p>Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO und DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. [Zhou C, Huang D, Fan Y et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC \(RATIONALE-303\): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. Journal of Thoracic Oncology 18:93-105, 2023. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.09.217](#)
4. [Huang D, Zhou C, Barnes G, et al. The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Medicine 12:17403-17, 2023. DOI: 10.1002/cam4.6361](#)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Tislelizumab (D-1126, D-1127, D-1128)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Mai 2025

von 14:00 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Herr Stolskij
Frau Dr. Reinart
Frau Bauer
Herr Dr. Pägelow

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

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kellershohn
Herr von Sydow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Bösl
Frau Miede

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Mark
Frau Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Möhrmann
Frau Denecke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Bartsch
Frau Dr. Ertel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Hellinger
Frau Heitzig

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Wir hatten zu dem Wirkstoff eben die Generalprobe, wenn man so will, und sind jetzt bei dem gleichen Wirkstoff im neuen Anwendungsgebiet NSCLC. Herzlich willkommen! Für die, die gerade noch nicht dabei waren: Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich hier Herrn Hecken.

Unsere Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Tislelizumab. Wir bündeln das heute. Wir haben drei Teilanwendungen in dem Therapiegebiet NSCLC. Ich finde es sehr gut, dass uns das so gelingt, weil das ein Stück weit Bürokratiereduzierung ist, indem wir diese Themen heute in dieser Bündelung gemeinsam abarbeiten können. Damit das vernünftig funktioniert, werde ich vorher noch einmal die Struktur abbilden, sodass wir gemeinsam wissen, worum es geht. Wir haben, wie gesagt, drei Teilgebiete:

Im Teilgebiet 1 geht es um die Anwendung des Wirkstoffs Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 Prozent der Tumorzellen ohne EGFR oder ALK-positive Mutation bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben, hier nach dem AWG laut Fachinformation. Das ist heute der Teil 1.

Im Teil 2 geht es um die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

In Teil 3 geht es um die Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Damit haben wir die drei Anwendungen abgebildet.

Grundlage sind jeweils die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertungen vom 28. März 2025 und das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier.

Es gibt zu allen drei Bereichen Stellungnahmen, die ich ebenfalls einzeln aufführen werde. Zu Teil 1: eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers BeiGene Germany GmbH, weitere pharmazeutische Unternehmer: Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Regeneron GmbH. Für die Fachgesellschaften haben die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie eine Stellungnahme abgegeben sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Teilgebiet 2 haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Regeneron GmbH, Roche Pharma AG sowie die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Teil 3 haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie als gemeinsame Stellungnahme. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Amgen GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Das sind die vorliegenden Stellungnahmen.

Wie Sie wissen und wie immer bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt. Dazu ist es erforderlich, dass ich zunächst die Anwesenheit feststelle. Ich werde die Vertreter, die sich angemeldet haben, jeweils vorlesen und bitte Sie, Ihre Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany müssten anwesend sein Herr Stolskij, Frau Dr. Reinart, Frau Bauer und Herr Dr. Pägelow, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Herr von Sydow, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Bösl und Frau Miede – sie ist noch nicht anwesend –, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Mark und Frau Dr. Mall, für Pfizer Pharma Frau Möhrmann und Frau Denecke, für Amgen Herr Bartsch und Frau Dr. Ertel, für Regeneron Frau Hellinger und Frau Heitzig sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Jetzt erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit einzuführen. Ich stelle die gleiche Frage wie vorhin, Herr Stolskij. Sie haben die Wahl, ob Sie das in drei Blöcke oder in einen Block aufteilen möchten und wir nachher in der Fragerunde wiederum eine allgemeine Runde vorwegstellen, um dann in die Einzelfragen zu gehen. Wie möchten Sie es machen?

Herr Stolskij (BeiGene): Wie vorhin gerne einmal allgemein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Stolskij (BeiGene): Danke schön. Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen bitten, die heute mit mir hier sind, sich kurz vorzustellen.

Frau Bauer (BeiGene): Guten Tag. Mein Name ist Anna-Lena Bauer. Ich war und bin für die Dossiererstellung zuständig und freue mich auf den Austausch.

Frau Dr. Reinart (BeiGene): Hallo. Mein Name ist Nina Reinart. Ich bin heute für die medizinische Fragestellung verantwortlich.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Schönen guten Tag. Mein Name ist Dennis Pägelow, und ich war ebenfalls für die Dossiererstellung verantwortlich und freue mich auch auf die Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Noch einmal herzlich willkommen!

Herr Stolskij (BeiGene): Vielen Dank an das Team. Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland. – Sie haben es gesagt, die Anwendungsgebiete, die in dieser Anhörung im Fokus stehen, sind Tislelizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, in der Erstlinie und beim NSCLC nach Vortherapie. Wir haben Tislelizumab im September letzten Jahres in Deutschland eingeführt und unsere Dossiers als Bündel im Dezember in sechs Anwendungsgebieten eingereicht. Die drei ersten Indikationen durften wir gerade besprechen, und jetzt geht es um das NSCLC.

In welcher therapeutischen Situation befinden sich die Patientinnen und Patienten, die in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab fallen? Für Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist im Allgemeinen keine kurative Therapie möglich. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde in der Onkologie in der letzten Dekade ein Paradigmenwechsel vollzogen. Begonnen hat dieser ganz wesentlich bei der Behandlung der Lungenkarzinome. Für die Wirkstoffklasse der PD-L1-Inhibitoren war der beträchtliche Zusatznutzen beim Lungenkarzinom Standard. Es ist also kein Wunder, dass sich diese Wirkstoffe schnell in den frühen Therapielinien und Behandlungsphasen wiedergefunden haben.

Genau hier kommt Tislelizumab zum Einsatz und hat gerade beim Lungenkarzinom absolut überzeugende Daten geliefert. Das Risiko, am Lungenkarzinom zu versterben, wird um bis zu 61 Prozent verringert. Das ist selbst für diese Wirkstoffklasse ein wirklich hoher und daher überzeugender Wert. Aber natürlich hat uns die Zeit ein Stück weit eingeholt, vor allem bei der Behandlung des Lungenkarzinoms in der Erstlinie, bei der wir mit unseren Studien gegen Chemotherapie nicht mehr den Therapiestandard treffen und so trotz der überzeugenden Daten keinen Zusatznutzen in den Dossiers beansprucht haben.

Nach Vorbehandlung sehen wir einen Zusatznutzen. Die im Rahmen der Stellungnahme nachgelieferten Daten bekräftigen noch einmal das beträchtliche Ausmaß. In der Gesamtschau zeigten sich weiterhin für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie deutliche Vorteile für Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Diese spiegeln sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben, aber auch in einem klinisch relevant besseren Gesamtansprechen, einer niedrigeren Symptomlast, der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer erheblichen Reduktion der Belastung durch therapiebedingte Nebenwirkungen wider.

Wir rechnen in allen Anwendungsgebieten, für die Tislelizumab eine Zulassung erhalten hat, mit steigenden Inzidenzen. Gerade bei den Lungenkarzinomen haben wir in Deutschland 2021 knapp 60.000 Neuerkrankungen beobachten müssen. Bei circa 80 Prozent davon handelt es sich um nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Die Anzahl der Neuerkrankungen und der therapeutische Bedarf bei diesen Patientinnen und Patienten werden weiterhin sehr hoch sein.

Wir bei BeiGene sind daher sehr stolz darauf, mit Tislelizumab eine absolut überzeugende, weil wirksame, sichere und wirtschaftliche Therapiealternative in Deutschland zur Verfügung stellen zu können und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank, Herr Stolskij. – Wir kommen zur Fragerunde. Vorab: Wenn es übergreifend eine grundsätzliche Frage gibt, dann besteht jetzt die Möglichkeit, diese zu stellen, ansonsten treten wir in die drei Teilbereiche der Anhörung ein. Hat jemand eine Frage zum Grundsätzlichen, übergeordnet über die drei Teilbereiche? – Das ist nicht der Fall.

Dann starten wir mit Teil 1, Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Exposition auf ≥ 50 : Dazu habe ich keine Frage, stelle aber erneut die Frage: Gibt es dazu Fragen? – Das ist wiederum nicht der Fall. Es gibt keine Fragen, es ist alles gut aufgearbeitet und vorbereitet.

Damit sind wir beim zweiten Teil unserer Anhörung, hier der Anwendung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

Hier möchte ich mit einer Frage an die Kliniker beginnen: In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Tislelizumab-Arme bezüglich Paclitaxel und nab-Paclitaxel der Studie RATIONALE 307 ein. Danach zeige sich für den Paclitaxel-Arm ein signifikanter Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber dem Kontrollarm, welcher sich im nab-Paclitaxel-Arm nicht zeigt. Des Weiteren suggerieren die Daten eine bessere

Verträglichkeit von Paclitaxel anstelle von nab-Paclitaxel in der Chemotherapie. Wie schätzen Sie diese Ergebnisse hinsichtlich Ihrer klinischen Bedeutung ein, und decken sich diese mit der klinischen Praxis? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur anfangen: Wir schauen uns die Daten an, und wir schauen mit Ihnen über die Jahre aufgrund der relativ hohen Toxizität immer auf Alternativen zu Paclitaxel und haben es, glaube ich, mit Ihnen intensiv beim Mammakarzinom diskutiert. In der Regel sehen wir, dass die Werte etwa identisch sind, was zumindest die Wirksamkeit angeht, und eher eine bessere Verträglichkeit bei nab-Paclitaxel. Insofern ist hier zu beobachten, dass in dieser Kombination eine etwas unerwartet hohe Toxizität war.

Wir haben in der vorherigen Anhörung gehört, dass Tislelizumab tendenziell eher zu weniger Nebenwirkungen führt. Das fällt auf. Ich habe im Moment keine bessere Erklärung, als das, was ich gerade beschrieben habe. Trotzdem ist es in der Versorgung in der Kombination wichtig, weil eine Rate von über 30 Prozent Abbruchrate schon relevant ist. Das würde ich erwarten, wenn sich das bestätigen würde, es vielleicht noch eine Rationale gibt, dann würde es die Entscheidung für das Chemotherapie-Backbone, für das Rückgrat, beeinflussen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur bestätigen. Ich glaube, dass der Unterschied insgesamt nicht so gravierend ist. Es kann daran liegen, dass die Dosis, wenn man das Taxol nimmt, gesamt an Tag 1 gegeben wird. Wenn man nab-Paclitaxel gibt, dann teilt man es auf drei Gaben auf. Diese Aufteilung der Dosis führt zu unterschiedlichen Dosisintensitäten. Aber letztlich muss man sagen, ist über den Kurs die Wirksamkeit wieder vergleichbar. Ich denke, dass man keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Paclitaxel-Darreichungsformen feststellen kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Eberhardt. – Gibt es dazu Ergänzungen? Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Eigentlich kann man sich das nur vorstellen. Das nab-Paclitaxel ist gerade für ältere Patienten, gerade für plattenepitheliale Patienten, gerade für Patienten mit einer ECOG-2-Situation besonders attraktiv, weil es gut steuerbar ist, wegen der fehlenden allergischen Nebenwirkungen wenig Cortison notwendig macht. Unter Umständen ist in der Studie eine gewisse Selektion zu etwas schlechteren Patienten, die sich nicht unbedingt immer in den Patientencharakteristika widerspiegelt, zu sehen gewesen. Das wäre meine Erklärung dafür, dass man ein gewisses gebiastes Patientenkollektiv, also sprich: die schlechteren Patienten, mit nab-Paclitaxel behandelt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Ich habe eine Frage von Herrn Broicher, KBV.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen an die Kliniker: In der Studie zeigt sich eine höhere Rate an SUE zwischen Tislelizumab und dem Kontrollarm. Ist das in dem Bereich, den Sie erwarten würden? Ist das ungefähr so, wie das auch bei den anderen Checkpoint-Inhibitoren zu beobachten ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. – Ich kann es etwas ausführlicher sagen: Die Diskussion, die wir mit Ihnen hatten, war: Wir sehen eine interessante Differenz zwischen Abbrüchen mit demselben Präparat in der nichtkurativen Situation und in der adjuvanten Situation. Wir sehen tendenziell mehr Abbrüche in adjuvanten Therapiesituationen. Unsere Interpretation zurzeit ist, dass Patienten über längere Zeit Nebenwirkungen aushalten, die schon geheilt sind, die nicht merken, dass die Krankheit nicht mehr da ist, sondern dass sie in der Hoffnung auf das Nichtrezidiv diese Nebenwirkungen anders erleben und sich im Zweifelsfall, auch wenn sie in

das Berufsleben eintreten, eher davon belastet fühlen. Jemand, der bei jeder Visite, bei jedem Arztbesuch wieder auf die Schulter geklopft bekommt, dein Krebs ist nicht mehr sichtbar oder er ist unter Kontrolle, die Metastasen sind zwar da, aber seit einem halben Jahr nicht mehr aktiv, ist hochmotiviert, auch Nebenwirkungen auszuhalten. Das heißt, das ist eher unsere Erwartung, Interpretation dieser Differenzen. Aber diese Daten sind im Rahmen dessen, was wir sonst auch sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Man muss noch dazu sagen, in der Neoadjuvanz ist die Kombination Immuntherapie plus Chemotherapie. Die Chemotherapie mitigiert unter Umständen ein wenig immune-related adverse events. In der reinen Monotherapie ist die Rate von Nebenwirkungen eventuell doch noch etwas höher. Das kann unter Umständen auch dazu beitragen. Das heißt aber nicht, dass ich dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, in irgendeiner Form widersprechen würde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Vielen Dank. Ich habe noch eine andere Frage. Wir haben hier eine Wirksamkeit der Substanz unabhängig von dem PD-L1-Status in Kombination mit der Chemotherapie, wohingegen die Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren nur bei höheren Expressionsraten wirksam zu sein scheint. Gibt es eine Erklärung dafür, warum das so ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfragen. Das ist exakt das, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Plattenepithelkarzinome, Ösophagus, Kopf-Hals-Tumoren, letztlich alle mit der Noxe Rauchen assoziierten Karzinome scheinen multiple genetische Aberrationen zu haben, die eine Immunantwort per se stärker stimulieren als andere Karzinome. Das führte zu der Diskussion von vorhin, ob wirklich 0 gegen 1 dieser Unterschied ist, was wir auch früher mit Ihnen schon diskutiert haben, dass es kein wirklich binärer Marker ist. Wer weiß, ob auf 0,9 oder 1,1 etwas da ist.

Es sieht wahrscheinlich danach aus, dass die genetische Schädigung in diesen Zellen potenziell durch die Noxe so ausgeprägt ist, dass das Immunsystem stärker reagiert. Insofern muss es irgendwann Studien geben, bei denen dieser Unterschied zwischen 0 und 1 nicht signifikant ist, während bei denen, wo wir eine höhere Schwelle sowieso ansetzen, der Unterschied bei den negativen eigentlich nicht herauskommen sollte. Das passt als Erklärung hier, warum das Plattenepithelkarzinom, genau wie Sie es beschrieben haben, biologisch ein anderes Karzinom ist und in dieser Gruppe, die ich gerade beschrieben habe, ähnliche Phänomene beobachtet werden. Ist das die Antwort?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Broicher?

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Danke, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen zu dem Teil 2? – Das ist nicht der Fall.

Damit kommen wir zum Teil 3, Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Dazu habe ich eine Frage. In der Nutzenbewertung des IQWiG geht einzig für Endpunkte zu den Nebenwirkungen bei den schweren unerwünschten Ereignissen und bei einigen spezifischen unerwünschten Ereignissen ein Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel hervor. Wie schätzen Sie diesen alleinigen Vorteil ein? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann wieder anfangen, die anderen können ergänzen. Das ist exakt das, was wir bei fast allen Chemotherapie-Vergleichen gesehen haben. Wenn wir

Monotherapie, eine Chemotherapie gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren sehen, dann sehen wir in der Regel bei den Chemotherapien schwere Nebenwirkungen bis zu 60 Prozent. Das hängt von der Art der Chemotherapie ab, es sind aber auch vorhertherapierte Patienten. Wir sehen, dass durchgehend oder zumindest in vielen Studien die Monotherapie besser verträglich war. Andere Nebenwirkungen, verzögerte Nebenwirkungen, aber in der Rate schwere Nebenwirkungen entspricht das dem Profil, das wir auch im Vergleich mit anderen Chemotherapien sehen. Die Chemotherapien sind in dieser Situation relativ belastend für die Patienten und werden auch so erlebt. Dadurch kommen solche Unterschiede zustande. Für mich ist es kein überraschendes Ergebnis, sondern es passt in das Muster dessen, was wir sonst auch gesehen haben, zum Beispiel bei Atezolizumab in dieser Indikation. Die Kollegen nicken höflich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Möchte jemand ergänzen? – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Dem ist nichts hinzufügen. Das kennen wir seit 2015, als Nivolumab als erstes Medikament in der Secondline-Therapie gegenüber Docetaxel Daten gezeigt hat. Es ist ein wiederkehrendes Phänomen, dass die Rate der Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel deutlich reduziert worden ist.

Vielleicht noch ein Kommentar: Es werden heutzutage kaum noch Patienten in der Erstlinientherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt. Insofern ist der Einsatz in der Zweitlinientherapie nach einer platinbasierten Chemotherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor ein sehr kleines und begrenztes Patientenkollektiv.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte zu allen drei Dingen noch etwas sagen. Leider muss ich etwas Propädeutisches sagen. Es wird immer gesagt: lokal fortgeschritten und metastasiert. Lokal fortgeschrittene Lungenkarzinome werden nur dann mit einer Systemtherapie allein nicht behandelt, wenn es tatsächlich keine Möglichkeit gibt, zum Beispiel eine simultane Chemo-/Strahlentherapie, eine Radiotherapie oder eine primär ablativ Radiotherapie zu machen.

Das ist eine kleine, aber relevante Gruppe von Patienten, und deshalb wird das hier erwähnt, aber es darf uns nicht durchgehen, dass wir sagen, jedes lokal fortgeschrittene Lungenkarzinom wird mit einer reinen Systemtherapie behandelt. Das ist in der Praxis in der Tat nicht so. Deshalb wollte ich das noch einmal sagen. Das kommt unter anderem daher, dass früher das Stadium 3b ein lokal fortgeschrittenes Stadium war. Darin waren die Patienten mit Pleuraergüssen zum Beispiel oder mit thorakaler Metastasierung. Das hat sich aber vom Staging geändert. Deshalb wabert das aus den unterschiedlichen Staging-Klassifikationen immer noch ein wenig hin und her. Nichtsdestotrotz: Es ist eine selektive Gruppe, lokal fortgeschritten, wenn keine Radiotherapie möglich ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Eberhardt. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an die Kliniker. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung angemerkt, dass die Studienpopulation in der RATIONALE 303 mehrheitlich asiatischer Abstammung ist und deshalb die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext infrage gestellt, da hier keine deutschen oder westeuropäischen Studienzentren beteiligt waren. Daher wollte ich Sie fragen, wie Sie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einordnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich würde sagen, wenn man die Patienten gut testet, ist auch bei chinesischen Patienten kein großer Unterschied zwischen kaukasischen und

chinesischen Patienten zu erwarten. Die Rate an EGF und treiber-mutierten Patienten ist sicherlich in China höher, was wir aus den asiatischen Ländern kennen, Hongkong mit der IPASS-Studie. Das war die erste Studie, die bis zu 80 Prozent EGF-Rezeptormutation bei älteren, nicht-rauchenden Frauen gezeigt hat. Das kennen wir in Deutschland nicht in dieser Form. Das heißt, wenn die Patienten getestet und keine Treiber-mutationen in dem untersuchten Patientenkollektiv vorhanden sind, weil die Patienten nicht getestet werden, dann würde ich sagen, dürfte es, zumindest was das Ansprechen und das PFS unter einer bestimmten Therapie angeht, keine großen Unterschiede zwischen Kaukasiern und Chinesen geben.

Das mag bei Japanern etwas anders sein, weil die noch eine andere Pharmakogenomik und -kinetik haben, aber bei Chinesen ist mir das zumindest nicht bekannt. Schaut man nach dem OS, dann spielt ganz klar die nachfolgende Therapie eine große Rolle. Hier sind Dinge, was Accessibility von bestimmten Medikamenten in Deutschland versus in China angeht, was ein Over-the-Counter-Market ist – das heißt, Patienten, die kein Geld haben, können sich die Medikamente nicht kaufen –, nicht so gegeben. Das heißt, um es zusammenzufassen: Ansprechrate und PFS sind vermutlich relativ gut vergleichbar, OS ist sicherlich vom Kontext und Gesundheitsversorgungskontext abhängig und deshalb eher mit kaukasischen oder westeuropäischen Märkten nicht so gut zu vergleichen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Das ist nicht der Fall. Frau Janke, vom IQWiG, bitte.

Frau Janke: Vielleicht kann ich zu diesem Thema kurz etwas anmerken: Ich würde gerne klarstellen, dass wir zwar beschrieben haben, dass überwiegend asiatische Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, daraus aber keine Konsequenz für die Bewertung gezogen und keine eingeschränkte Übertragbarkeit abgeleitet haben. Vielmehr war es so, dass wir bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben haben, dass die Population, für die in der Zweitlinie noch eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren überhaupt in Frage kommt, im deutschen Versorgungskontext eine zunehmend kleinere Rolle spielt, was Herr Griesinger vorhin schon angedeutet hat.

Ich habe unabhängig davon eine Frage zur Vollständigkeit der Datenlage bezüglich der Nebenwirkungen, die sich an den Hersteller richtet: Wir haben bezüglich der Nebenwirkungen keine vollständige Datenlage, insbesondere für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die bei Immuncheckpoint-Inhibitoren eine besondere Rolle spielen. Das war dadurch begründet, dass bei der Erfassung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gemäß Studienplanung verschiedene Selektionsschritte vorgenommen wurden.

Dementsprechend gingen nicht alle Ereignisse in die Auswertung ein. Es wurden Ereignisse nicht berücksichtigt bzw. nur Ereignisse berücksichtigt, die behandlungsbedürftig waren und für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde.

Relevant wären hier aber Auswertungen unter Berücksichtigung aller Ereignisse gewesen, unabhängig davon, ob sie einer Behandlung bedürfen oder ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird. Wenn ich die Studienplanung diesbezüglich richtig verstanden habe, wurden in der Studie alle Ereignisse unabhängig von diesen beiden Faktoren erhoben, sodass post hoc Auswertungen zu allen Ereignissen möglich wären. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme keine Angaben und Daten nachgeliefert. Ich möchte Sie bitten, zu erläutern, warum Sie nichts nachgeliefert haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Bauer, Sie haben sich gemeldet. Ich glaube, Sie wollten auch etwas zu der vorherigen Frage sagen. Bitte schön.

Frau Bauer (BeiGene): Genau. In der vorherigen Frage ging es um die asiatische Population. Ich kann nur aus einer Datenperspektive von der Übertragbarkeit sprechen, aber wir haben Subgruppenanalysen durchgeführt und sehen keine Effektmodifikation. Das wollte ich zu dem

Thema anmerken. Aber es war richtig, das IQWiG hat das aufgenommen, hat es thematisiert, aber schlussendlich nicht kritisiert. – Das kurz zur Ergänzung.

Zu dem nächsten Thema, den Nebenwirkungen: Es handelt sich wahrscheinlich bei der Frage um die immunvermittelten Nebenwirkungen. Es gab hier zwei Bewertungsansätze. Wir haben einmal den Bewertungsansatz Adjudikationsmethode und den programmatischen Ansatz, die programmatische Methode. Das IQWiG hat die Adjudikationsmethode kritisiert. Das hat damals auch die EMA kritisiert. Daraufhin hat man sich entschlossen, den programmatischen Ansatz durchzuführen. Der wurde im Protokoll ergänzt. Dieser programmatische Ansatz wurde im Dossier dargestellt. Das Detailwissen ist in 16.1.13 sogar hinterlegt. Zum dritten Datenschnitt, zum 18. Januar 2024, wurde dieser programmatische Ansatz durchgeführt. Der ist so im Dossier dargelegt und laut der EMA der richtige Ansatz für die immunvermittelten Nebenwirkungen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Bauer. – Ist das damit beantwortet?

Frau Janke: Tatsächlich ist es nicht beantwortet. Genau in diesem programmatischen Ansatz, den Sie gerade beschrieben haben, in dem entsprechenden Anhang in den Studienunterlagen, waren auch entsprechende Selektionsschritte vorgesehen. Wir haben aber beschrieben, dass wir Analysen unabhängig von einer Selektion benötigen. Das heißt, diese Analysen, die in diesem entsprechenden Anhang beschrieben sind, den Sie gerade genannt haben, wären aus unserer Sicht nicht die passenden Analysen. Deshalb meine Frage: Wären geeignete Auswertungen unter Berücksichtigung wirklich aller Ereignisse möglich?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Bauer, bitte.

Frau Bauer (BeiGene): Das müssten wir prüfen und würden uns dementsprechend rückmelden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay, Sie prüfen und melden sich zurück. – Herr Schmidt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Schmidt: Vielen Dank, dass ich auch fragen darf. Meine Fragen sind weitestgehend abgeräumt worden. Frau Pitura hat nach den weitgehend asiatischen Patienten gefragt, und Sie, Herr Niemann, haben nach der Einschätzung des Stellenwerts, der Vorteile, die der Wirkstoff hier zeigen kann, gefragt. Die Kliniker haben das recht allgemein beantwortet. Sie haben gesagt, dass die Vorteile bei der Verträglichkeit nichts Überraschendes gewesen sind. Mir war in Ihrer Stellungnahme die kritische Bezugnahme zum fehlenden Überlebensvorteil, der im späteren Datenschnitt nicht mehr auftritt, aufgefallen. Sie haben relativ deutlich geschrieben: Vor diesem Hintergrund sehen Sie die Vergabe des Zusatznutzens durch das IQWiG in dieser Teilpopulation kritisch. Könnten Sie global nicht nur in Bezug auf die Verträglichkeit, sondern auch mit Bezug auf die Wirksamkeit etwas zum Stellenwert dieses Wirkstoffs hier im Anwendungsgebiet sagen? Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Schmidt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist ein PD-L1-Inhibitor wie viele andere auch, von dem wir den Eindruck haben, dass er zumindest keine Supersignale sendet, dass er deutlich schlechter zu bewerten wäre als andere Checkpoint-Inhibitoren. Man muss auch sagen, dass die Entwicklungen, was die Studien angeht, in einem Umfeld gemacht worden sind, in dem Checkpoint-Inhibitoren zum Standard der Therapie gehören.

Warum die Vorteile, insbesondere, sagen wir, nicht – – Zum Beispiel beim Pembrolizumab ist es so, dass fast alle Subgruppen, was die PD-L1-Expression angeht, von einer Kombinationstherapie, Chemotherapie plus Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren, waren zum Beispiel bei den Nicht-Plattenepithelkarzinomen um 50 Prozent positiv. Ob das tatsächlich damit zusammenhängt, dass das Medikament weniger wirksam wäre, versus zum Beispiel Pembrolizumab oder auch Atezolizumab, oder ob es nicht vielleicht doch irgendwie Selektion oder Behandlungskontext in den Ländern war, wo die Studien durchgeführt worden

sind, ist extrem schwer zu beurteilen. Weil wir keine direkten Vergleiche mit anderen Checkpoint-Inhibitoren haben, ist das, muss man sagen, wirklich in den Bereich der Spekulation zu verorten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt, ist das damit beantwortet?

Herr Schmidt: Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Es sieht nicht danach aus. Dann haben wir die Dinge, soweit wir konnten, erörtert und aufgeklärt. Damit erhält der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung zum zweiten Therapiegebiet zusammenzufassen. Ich nehme an, das machen Sie wieder, Herr Stolskij.

Herr Stolskij (BeiGene): Genau, das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Herr Stolskij (BeiGene): Das ging jetzt etwas schneller. Wir haben heute zum Lungenkarzinom in der ersten und zweiten Linie gesprochen. Was nehme ich vom Beginn der Diskussion mit? Tislelizumab liefert ein bekanntes Nebenwirkungsprofil, ist für den Behandler gut vorhersehbar und dementsprechend behandelbar. Es gibt bei der Wirksamkeit – ich nenne das einmal – ein Wirksamkeitsprofil, auch das im Wesentlichen erwartbar. Wir sehen in unseren Daten, dass die Patientinnen und Patienten sowohl in der ersten als auch der zweiten Therapielinie von Tislelizumab profitieren.

Insgesamt sind und bleiben wir stolz darauf, Tislelizumab in Deutschland zur Verfügung stellen zu dürfen. Warum? Tislelizumab liefert Daten sowohl zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zu den Nebenwirkungen als auch zur Lebensqualität über alle Indikationen hinweg, die in ihrer Gesamtheit absolut überzeugen. Insofern sind wir davon überzeugt, dass viele Patientinnen und Patienten künftig von Tislelizumab profitieren werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben recht, das ging sehr schnell. Ich habe doch noch eine Meldung. Wenn es Sie nicht stört, wollen wir die zumindest nicht unterschlagen, auch wenn Sie das Schlusswort schon gesprochen haben. Sind Sie einverstanden?

Herr Stolskij (BeiGene): Wenn ich das nicht noch einmal wiederholen muss, sehr gerne.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das müssen Sie nicht. – Frau Nink, Sie haben sich noch gemeldet.

Frau Nink: Vielen Dank. Ich wollte eigentlich nicht das Schlusswort haben, ich wollte nur nach der Diskussion, wie wir sie gegen Ende zur Einsortierung geführt haben, weil es um so einen Elefanten geht, über den keiner gesprochen hat – Wir haben keine Daten von Tislelizumab im Vergleich zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das muss man noch einmal festhalten. Bei den Zweitlinientherapien, über die wir zuletzt gesprochen haben, gab es schon Immuncheckpoint-Inhibitoren im Markt, die etabliert und bewertet waren. – Das nur, um einzusortieren, warum am Ende nur die Bewertung in dieser ganz kleinen Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne PD-L1-Expression erfolgte, weil das die einzige Gruppe ist, bei der wir uns überhaupt noch einen Vergleich gegen andere Substanzen anschauen. Das nur noch mal einmal, um das einzusortieren. Wenn ich jetzt Widerspruch erhalte, müssten Sie vielleicht dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal das Wort geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das mache ich gern. Vielen Dank. – Sorry, das ging hier um Sekundenbruchteile. Aber ich finde es gut, dass Sie das noch einmal eingebracht haben. Möchten Sie dazu das Wort ergreifen, Herr Stolskij, ohne sich wiederholen zu müssen?

Herr Stolskij (BeiGene): Ich habe es schon vorher gesagt, die Zeit hat uns hier ein wenig eingeholt. Inwieweit sind unsere Daten – Inwieweit ist diese Studie noch versorgungsrelevant? Da muss man sagen, es gibt immer wieder Patienten, die nicht in der ersten Linie mit einem PD-L1 vorbehandelt sind. Das hat die unterschiedlichsten Gründe. Wir

sehen auch hier in dieser Population, dass das Tislelizumab sowohl in der ersten als auch in der zweiten Linie wirksam und sicher ist. Wir wissen aber gleichwohl, wie gesagt, dass uns die Zeit hier eingeholt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bauer, Sie haben sich dazu auch gemeldet.

Frau Bauer (BeiGene): Ein kurzer Datenswenk: Es handelt sich bei der kleinen Gruppe, Frau Nink, auf die Sie sich bezogen haben, um ungefähr 10 Prozent. Das ist eine Spanne von, sagen wir, 1.000 bis 1.650 Patientinnen und Patienten, die man hier vorfinden würde – nur damit man eine Zahl hat, die man schlussendlich einordnen kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bauer. – Sehen Sie es mir nach. Ich war gerade einen Sekundenbruchteil zu schnell, aber ich denke, wir haben das zur Zufriedenheit machen können, sodass alle vernünftig das haben sagen können, was Sie sagen wollten. Ich bedanke mich dafür. Damit sind wir am Ende der Anhörung. Vielen Dank auch den Klinikern, dass Sie hier Rede und Antwort gestanden haben. Vielen Dank dem pharmazeutischen Unternehmer und allen anderen Beteiligten. Wir werden das, was wir heute gehört haben, in den weiteren Beratungen zu bewerten und zu diskutieren haben, um entsprechende Entscheidungen zu treffen. Haben Sie vielen Dank. Ich wünsche Ihnen einen frohen weiteren Montag, frohes Schaffen, ansonsten schönen Feierabend, eine weitere gute Woche. Alles Gute bis dahin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-062-z Tislelizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF-, EGFR-, Exon20-, HER-2, KRAS G12C-, METex14, ROS1- oder RET-Mutationen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Afatinib: Beschluss vom 20.10.2016• Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018• Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015• Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016• Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017• Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017• Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Chemotherapien:	
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> • TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)
Ifosfamid	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

L01AA06 Holoxan	Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasieren Tumoren.
Mitomycin L01DC03 Generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.
Paclitaxel L01CD01 Generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 Generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

L01EB03 Giotrif	<ul style="list-style-type: none">• Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet
Erlotinib L01EB02 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none">• Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
Nintedanib L01EX09 Vargatef	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none">• Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptro, EGFR).• Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<ul style="list-style-type: none">• Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.• Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Nivolumab L01FF01 Opdivo	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none">• OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	<ul style="list-style-type: none">• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-062z (Tislelizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	39
Referenzen.....	42

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CrI	Credibility Interval
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2690 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurden zwei aktualisierte Leitlinien der American Society of Clinical Oncology vom Februar 2024 und die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Chen S et al., 2023 [2].

The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic drugs as a second or later-line therapy

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Science databases as of January 13, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- MINORS Methodological items & Cochrane risk of bias instrument

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/Charakteristika der Population/Studien:

- 19 studies involving 931 participants
- The studies were all published between 2019 and 2022. Three studies were randomized clinical trials, and 16 studies were non-comparative clinical trials

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Han 2021	+	?	+	?	+	+	+
Lu 2022	+	?	+	+	+	+	+
Reckmap 2022	+	?	-	?	+	+	+

TABLE 3 Quality assessment of the non-comparative single-arm clinical trials included in the meta-analysis.

Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Score†
Herbst et al. (18)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Galffy et al. (19)	2	2	2	2	0	2	0	2	12
Bang et al. (20)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Zhou et al. (21)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Puri et al. (22)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Pan et al. (23)	2	2	2	2	0	2	1	0	11
Zhou et al. (24)	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Leal et al. (26)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Fang et al. (27)	2	2	2	2	0	2	2	0	12
Lv et al. (29)	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Lee et al. (31)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Herzog et al. (32)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Gao et al. (33)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Neal et al. (34)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gao et al. (35)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gao et al. (36)	2	2	2	2	0	2	2	2	14

Numbers Q1-Q8 in heading signified:

Q1: A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature.

Q2: Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion).

Q3: Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study.

Q4: Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.

Q5: Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated.

Q6: Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events.

Q7: Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint.

Q8: Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes.

†The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate).

Studienergebnisse:

- In terms of tumor response, the pooled ORR and DCR were 22.4% (95% CI, 16.6-28.1%) and 76.8% (95% CI, 72.6-81.1%), respectively. With regard to survival analysis, the pooled PFS and OS were 5.20 (95% CI, 4.46-5.93) months and 14.09 (95% CI, 13.20-14.97) months, respectively. The pooled grade ≥ 3 adverse effect (AE) rate was 47.6% (95% CI, 33.1-62.0%)
 - **ORR:** Subgroup analysis revealed that the pooled ORR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 25.8% (95% CI: 18.9%–32.7%), which was higher than that of patients receiving PD-L1 for treatment, with a statistical difference. The pooled ORR of patients receiving TKI as treatment was 19.8% (95% CI: 15.5%–24.1%). The pooled ORR of patients without EGFR mutation was 20.6% (95% CI: 15.6%–25.2%). The pooled ORR of patients receiving chemotherapy was 45.6% (95% CI: 38.1%–53.0%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
 - **DCR:** Subgroup analysis revealed that the pooled DCR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 77.1% (95% CI: 72.0%–82.3%). The pooled DCR of patients receiving TKI as treatment was 76.1% (95% CI: 71.7%–80.4%). The pooled DCR of patients without EGFR mutation was 77.3% (95% CI: 73.5%–81.2%). The pooled DCR of patients receiving chemotherapy was 85.8% (95% CI: 80.5%–91.1%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference.
 - **PFS:** Subgroup analysis revealed that the pooled median PFS in patients who received PD-1 as immunotherapy was 5.54 months (95% CI: 4.55–6.52). The pooled median PFS of patients receiving TKI as treatment was 4.80 months (95% CI: 4.09–5.51), which was shorter than that of patients who received recombinant human endostatin and bevacizumab as treatment, with a statistical difference. The pooled median PFS of patients without EGFR mutation was 5.03 months (95% CI: 4.47–5.59). The pooled median PFS of patients receiving chemotherapy was 7.20 months (95% CI: 5.85–8.85), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
 - **AEs:** Subgroup analysis revealed that the pooled AE \geq grade 3 in patients who received PD-1 as immunotherapy was 52.9% (95% CI: 33.8%–71.9%). The pooled AE \geq grade 3 of patients receiving TKI as treatment was 53.7% (95% CI: 36.9%–70.5%). The pooled AE \geq grade 3 of patients without EGFR mutation was 45.7% (95% CI: 28.9%–62.4%). The pooled AE \geq grade 3 of patients receiving chemotherapy was 59.5% (95% CI: 51.4%–67.2%).

Fazit der Autoren

PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents has promising efficacy and safety as second or later-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Wang Y et al., 2022 [12].

Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis.

Fragestellung

indirectly compared the effects of immune checkpoint inhibitors alone (ICI) and ICI-combined chemotherapy (chemo-ICI) in patients with non-small cell lung cancer who had high programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression.

Methodik

Population:

- NSCLC patients, representative of high PD-L1 expression

Intervention/Komparator:

- Comparison of the ICI cohort with the chemotherapy cohort or chemo-ICI cohort with the chemotherapy cohort

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS and hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) for OS and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, and other databases from inception until March 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien& Charakteristika der Population/Studien:

- Among the 22 RCTs, 11 were related to ICI alone versus chemotherapy (n = 3113 patients) and 11 were on chemo-ICI (n = 1176 patients).

Qualität der Studien:

- The risk assessed by the risk of bias evaluation was within acceptable limits.

Studienergebnisse:

- **Subgroup analysis treatment line (first-line treated/previously treated):** (...) In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated previously, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Based on the Bayesian ranking results, the probability of each treatment ranking further confirmed this result.
- **PD-1 inhibitor/PD-L1 inhibitor:** In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-1 inhibitor, significantly improved PFS (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and ORR (HR 1.8, 95% CI 1.1–3.1) were noticed in chemo-ICI when compared with IC. However, no significant differences were perceived in OS (HR 0.8, 95% CI 0.51–1.3). According to the Bayesian ranking results, the treatment ranking showed that patients receiving chemo-ICI may have better effects than those receiving ICI. In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-L1 inhibitor, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Furthermore, the results were presented based on the probability of each treatment ranking.

Fazit der Autoren

In summary, based on the results of our NMA, it could be stated that previously untreated patients with non-squamous NSCLC may show improved results if they accepted PD-1 treatment. Moreover, they may have longer progression-free survival and probably have more objective responses. In the future, the treatment of NSCLC is expected to get more precise, with a greater number of studies conducted on NSCLC patients under different situations. Our results provide evidence for the treatment of NSCLC patients with a high PD-L1 expression.

Nagaraju C et al., 2022 [8].

Overall Survival Prediction of Docetaxel-based Second-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to estimate the overall survival (OS) of NSCLC based on randomized control trials which had compared docetaxel with kinase inhibitors, antineoplastic agents, and monoclonal antibodies as second-line chemotherapy for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- docetaxel-based second-line treatment

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- Hauptendpunkt: OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Google Scholar, Science Direct, Scopus, PubMed, and the Cochrane library databases to conduct an extensive literature search for articles published between 2010 and 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs; 9738 patients

Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

Table 1: Characteristics of the selected randomized controlled trials for meta-analysis.

No. of study	Study reference	No. of patients	Drug class-intervention	Intervention and dosage	Treatment and dosage	Jadad score
1	Barlesi et al, ¹³ 2018	792	3	Avelumab 10 mg/kg/2W	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
2	Fehrenbacher et al, ¹⁴ 2016	287	1	Atezolizumab 1200 mg/3W	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
3	Garassino et al, ¹⁵ 2013	219	2	Erlotinib 150 mg/D	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	6
4	Garon et al, ¹⁶ 2014	1253	3	Ramucirumab 10 mg/ kg/3W + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	6
5	Gerber et al, ¹⁷ 2018	597	3	Bavituximab 3 mg/kg/W + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	6
6	Herbst et al, ¹⁸ 2015	689	3	Pembrolizumab 10 mg/ kg/3W	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	7
7	Jänne et al, ¹⁹ 2017	510	2	Selumetinib 75 mg/0.5D + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
8	Kawaguchi et al, ²⁰ 2014	301	2	Erlotinib 150 mg/D	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
9	Kubota et al, ²¹ 2015	596	1	S-1 80 mg/m ² /D + cisplatin 60 mg/m ² /W	Docetaxel 60 mg/m ² /3W + Cisplatin 80 mg/ m ² /3W	6
10	Lee et al, ²² 2010	161	2	Gefitinib 250 mg/D	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	7
11	Manegold et al, ²³ 2013	70	1	Cilengitide 600 mg/ m ² /0.5D	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
12	Ramlau et al, ²⁴ 2012	913	2	(Ziv-)aflibercept 6 mg/ kg/3W + Docetaxel 75 mg/ m ² /3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	6
13	Reck et al, ⁹ 2014	1314	2	Docetaxel 75 mg/m ² /3W + Nintedanib 200 mg/0.5D	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	6
14	Rittmeyer et al, ²⁵ 2016	850	1	Atezolizumab 1200 mg/3W	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	7
15	Rodrigues-Pereira et al, ²⁶ 2011	211	1	Pemetrexed 500 mg/m ² /3W + Carboplatin 5 mg/mL/min	Docetaxel 75 mg/m ² /3W + Carboplatin 5 mg/mL/ min	5
16	Socinski et al, ²⁷ 2010	146	1	Pemetrexed 500 mg/m ² /3W + Carboplatin 6 mg/mL/ min	Docetaxel 75 mg/m ² /3W + Carboplatin 6 mg/mL/ min	6
17	Yoh et al, ²⁸ 2016	157	3	Ramucirumab 10 mg/ kg/3W + Docetaxel 60 mg/ m ² /3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	5
18	Pillai et al, ²⁹ 2019	672	2	Ganetespiib 150 mg/m ² /2W + Docetaxel 75 mg/m ² /3W	Docetaxel 75 mg/m ² /3W	7

Drug class of intervention: 1: antineoplastic agent; 2: kinase inhibitors; 3: monoclonal antibodies; Treatment and dosage: W: week; D: day.

Studienergebnisse:

- The Hedge's g value of antineoplastic agents was 0.11 (95% CI: -0.03–0.26), while for kinase inhibitors was 0.04 (95% CI: -0.10–0.17) and **monoclonal antibodies was 0.05 (95% CI: -0.02–0.13)**.
- Forest plot showed a clear though only slightly higher overall survival using docetaxel compared to those of the antineoplastic agents, kinase inhibitors, and **monoclonal antibodies**, due to the existence of moderate heterogeneity and lower impact.

Fazit der Autoren

In a total of 9738 patients from 18 studies, the OS improved in patients who received docetaxel-based therapy as second-line treatment for advanced NSCLC than in those who received antineoplastic agents, kinase inhibitors, and monoclonal antibodies-based treatment. In the overall meta-analysis, patients in the standard treatment arm had a slightly better OS than those in the intervention treatment arm. It is a meta-analysis of clinical trials conducted before the era of immunotherapy and targeted therapy. We may infer that docetaxel-based second-line therapy for patients with advanced NSCLC is supported by this meta-analysis. As per our results, secondline treatment with docetaxel is more effective to enhance the OS of patients with advanced NSCLC compared to antineoplastic agents, monoclonal antibodies, and kinase inhibitors.

Wu LG et al., 2021 [13].

The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of programmed death-1 (PD-1)/PD ligand 1 (PD-L1) inhibitors versus chemotherapy as second-line or late-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- Patients with advanced NSCLC

Intervention:

- PD-1 or PD-L1 inhibitor alone (durvalumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab or avelumab) irrespective of dosage and duration

Komparator:

- Chemotherapy (docetaxel) alone regardless of dosage and duration

Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases from inception to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (4122 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of the included randomized controlled trial.

Study	Year	Trial phase	Line of treatment	Clinical stage	Experimental drugs	Assay developer	Observation	Randomization stratified by pathology	Randomization stratified by PD-L1 expression
Rittmeyer et al ^[20]	2017	III	2nd or later	IIIB or IV	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Brahmer et al ^[16]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	NO	YES
Borghaei et al ^[15]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	NO
Barlesi et al ^[14]	2018	III	2nd or later	IIIB or IV	Avelumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	YES	YES
Herbst et al ^[8]	2016	IV/III	2nd or later	IIIB or IV	Pembrolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	YES	YES
Hida et al ^[19]	2018	III	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	YES
Wu et al ^[21]	2019	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Fehrenbacher et al ^[17]	2016	II	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES

NR=not reported, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

Qualität der Studien:

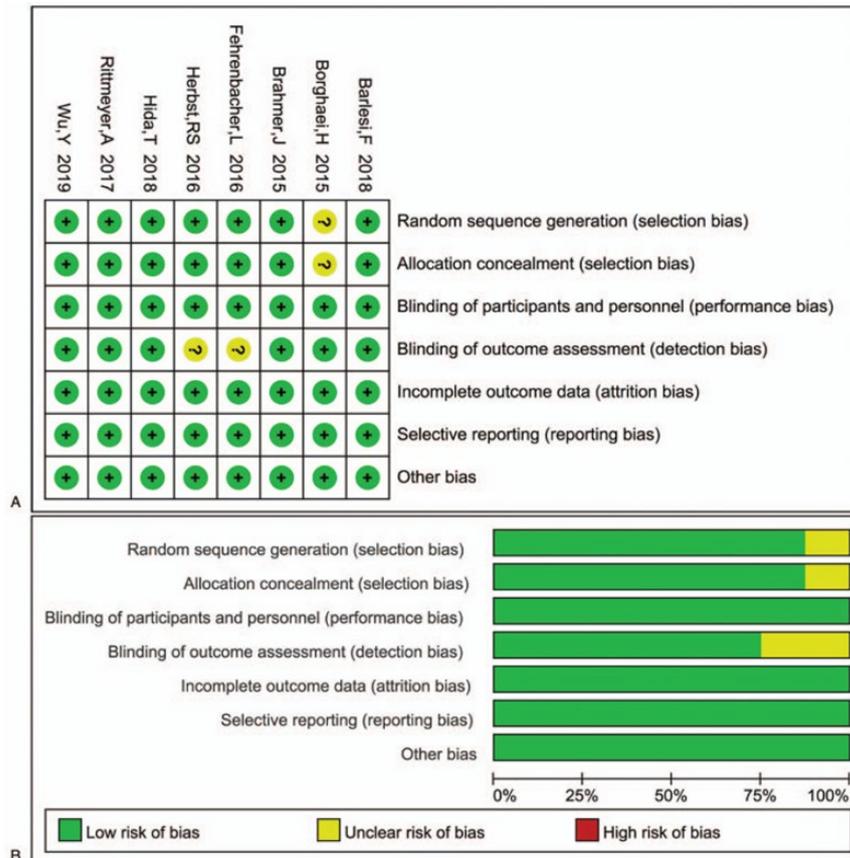


Figure 1. The risk of bias of included studies. A: Risk of bias summary. B: Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

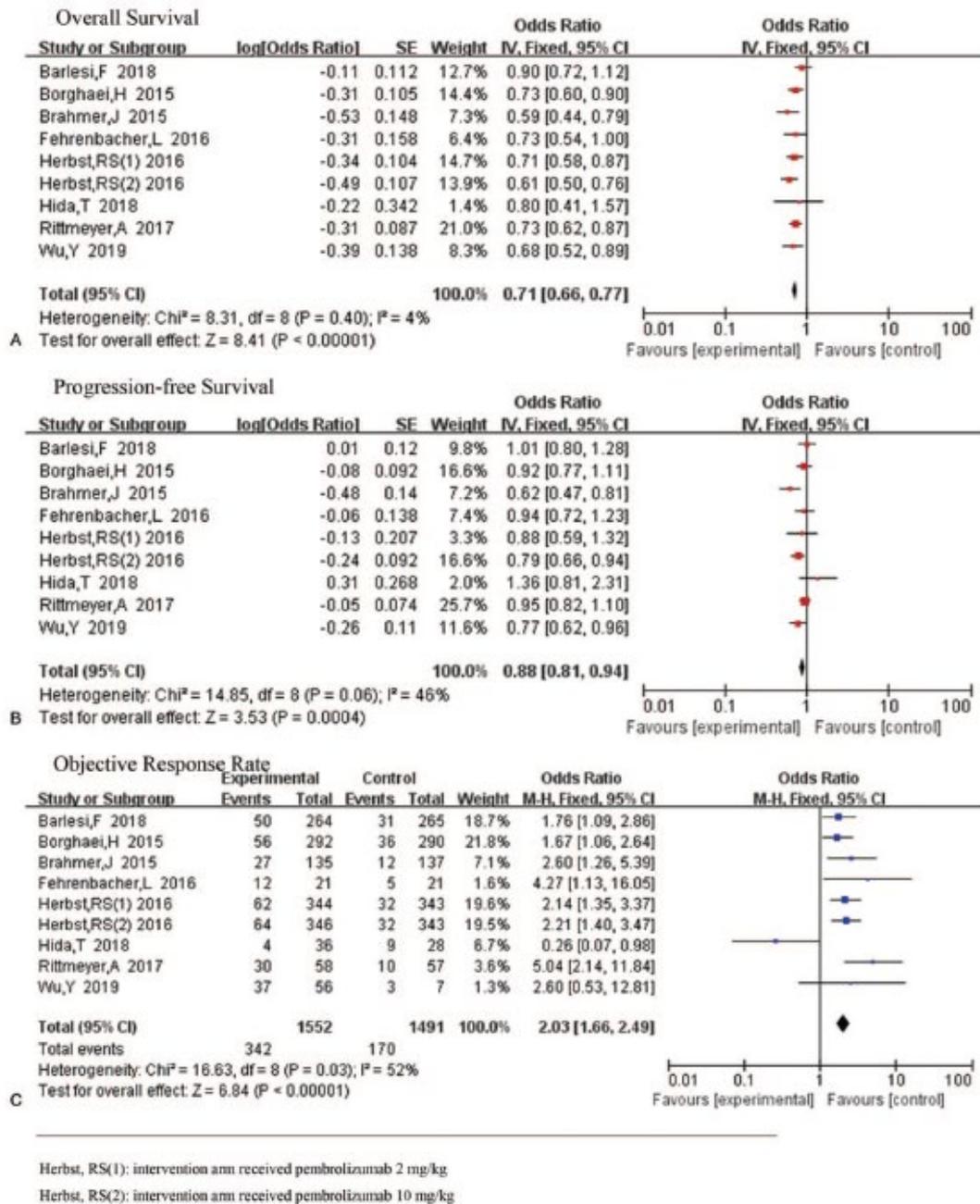


Figure 3. Hazard ratio of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) for patients in intervention group compared with that in the control group. The effects of therapy were calculated using a fixed-effects model in A and using a random-effects model in B and C.

- The meta-analysis showed that PD-1/PD-L1 inhibitors could significantly improve overall survival (hazards ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.66–0.77, $P < .001$), progression free survival (HR 0.88, 95%CI 0.81–0.94, $P = .01$) and objective response rate (HR 2.03, 95% CI 1.66–2.49, $P < .001$) compared with chemotherapy drugs.
- The incidence of side effects of any grade (HR 0.34, 95% CI 0.29–0.39, $P < .001$) or grades 3 to 5 (HR 0.15, 95%CI 0.10–0.23, $P < .001$) consistently showed that PD-1/PD-L1 inhibitors were safer than chemotherapy.

- Subgroup analysis based on tumor proportion score or pathology classification revealed that PD-1/PD-L1 inhibitors significantly improved overall survival compared with chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

As a second-line or late-line treatment, PD-1/PD-L1 inhibitors are safer and more effective than chemotherapy in patients with advanced NSCLC

Methodische Anmerkung: A visual inspection of the Begg funnel plot showed some asymmetry. All 8 trials were at the left side of the line (OR=1), indicating that there may be publication bias.

SR mit vergleichbarer Fragestellung und Ergebnissen:

- Wang et al., 2021 [11], Yang et al., 2021 [15]; Ma et al. 2021 [7], Wagner et al. 2020 [10], Yang et al. 2022 [14], Zhang et al. 2022 [16]; Bozcuk, H. et al., 2021 [1].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [5,6].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie;
Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgeriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/serviceresourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabelle abgebildet

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1003] , [1004] , [1005] , [1006] , [1007] , [810] , [1008]	
	Starker Konsens	

8.85	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[810]	
	Starker Konsens	

8.86	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
	Starker Konsens	

8.87	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder • Pembrolizumab (PD-L1 \geq1%) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.88	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden	
Level of Evidence 1b	[1008]	
	Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[810] , [1009]	
	Starker Konsens	

Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
Level of Evidence 1b	[1063] , [1064] , [1065] , [1009] , [1010] , [1066] , [1067] , [1068]	
	Starker Konsens	

8.103	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab 	
Level of Evidence 1b	[1069] , [1065]	
	Starker Konsens	

8.104	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel \pm Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed 	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.107	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[1094] , [1095] , [1096] , [1097] , [1098] , [1099] , [1100] , [1101] , [1102] , [1103] , [1104] , [1105] , [1106]	
	Starker Konsens	

8.108	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei NSCLC Stadium IV sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1107]	
	Starker Konsens	

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit L858R-Mutationen sollte aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.112	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC Stadium IV und uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR-TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1105] , [1108] , [1109]	
	Starker Konsens	

8.113	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit NSCLC Stadium IV mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1110]	
	Starker Konsens	

8.114	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV mit Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/2022) ist Amivantamab.	
Level of Evidence 3a	[1111]	
	Starker Konsens	

8.6.4.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.115	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1117] , [1132]	
	Starker Konsens	

8.116	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten EGFR positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.117	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS-Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.118	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte bei EGFR+ NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	
	Starker Konsens	

8.119	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.120	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 30: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz

Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10)
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.
Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

8.121	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1146] , [1147] , [1148] , [1149] , [1150] , [1151] , [1152] , [1153] , [1154] , [1155] , [1156] , [1157]	
	Starker Konsens	

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

8.6.5.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.123	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten Stadium IV mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK-Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. (siehe Kapitel 8.6.5.1)	
Level of Evidence 1b	[1159] , [1093] , [1160]	
	Starker Konsens	

8.6.5.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.124	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC-Patienten Stadium IV bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1161]	
	Starker Konsens	

8.125	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.126	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten ALK positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potenziell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.6.5.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

8.127	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.128	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1170]	
	Starker Konsens	

8.129	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Konsens	

8.6.5.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

8.130	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.131	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.132	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B/0	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden.	
Level of Evidence 2b	[1159] , [971] , [1033]	
	Starker Konsens	

8.6.14 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

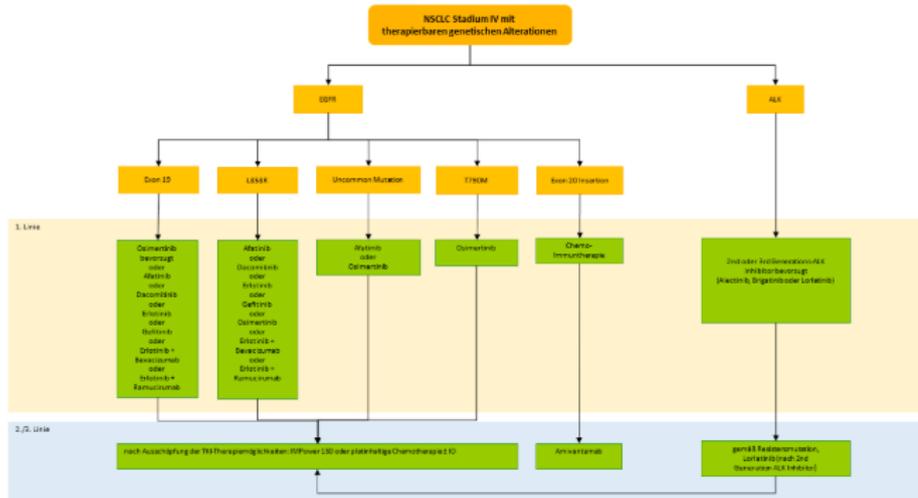


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

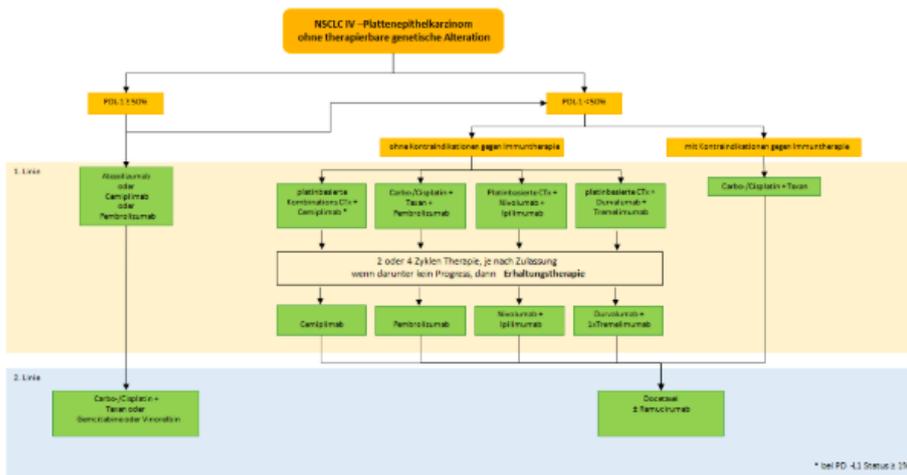


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treiber Mutationen

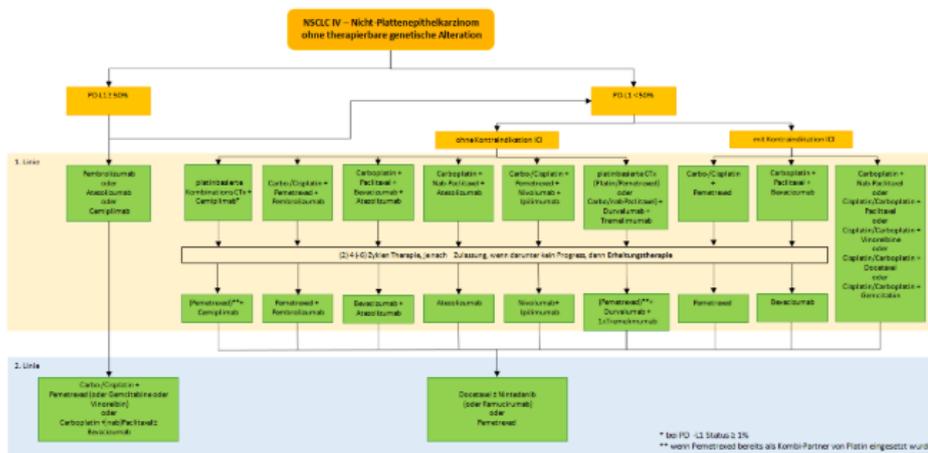


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [9].

Lung cancer: diagnosis and management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Last updated: 26 July 2023

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Empfehlungen

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

- **Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%:**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum double chemotherapy, recommended treatment options are:

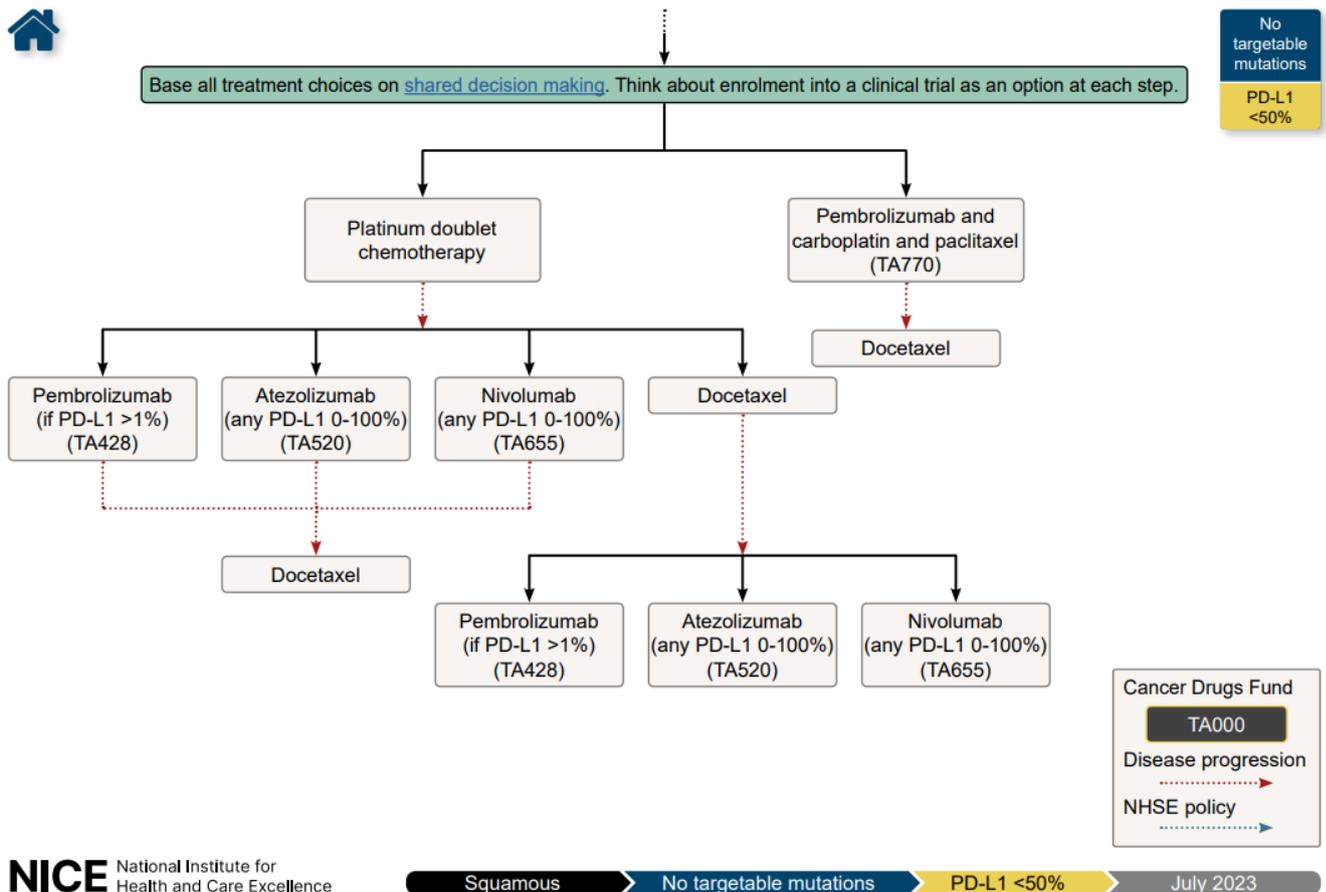
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (any PD-L1 0% to 100%)
or
- docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment with docetaxel, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (any PD-L1 0% to 100%).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

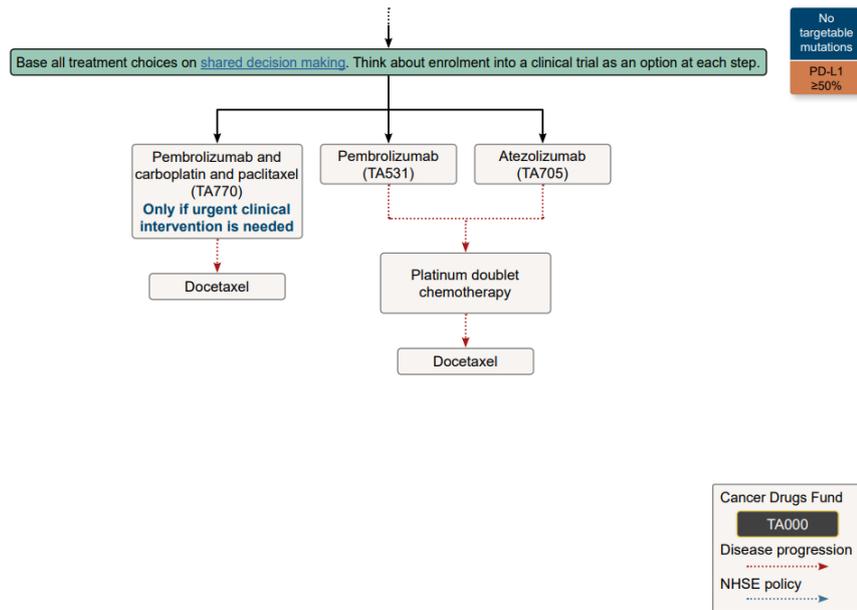


- **Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or [atezolizumab](#), the only recommended treatment option is platinum doublet chemotherapy.

For people who have disease progression after platinum doublet chemotherapy, the only recommended treatment option is docetaxel.



- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

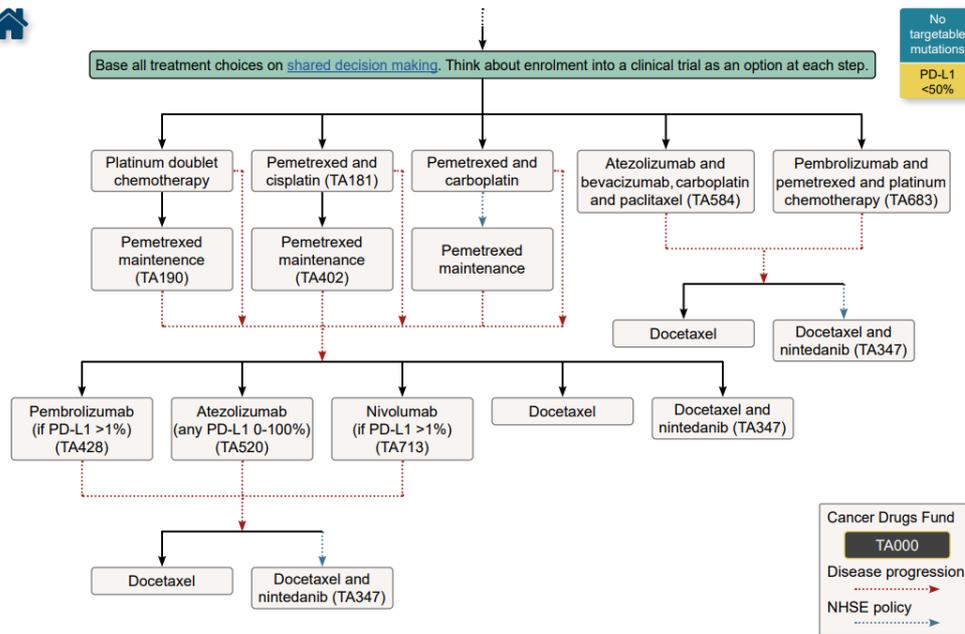
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#) or [pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



NICE National Institute for Health and Care Excellence

Non-squamous → No targetable mutations → PD-L1 <50% → July 2023

- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#), recommended treatment options are:

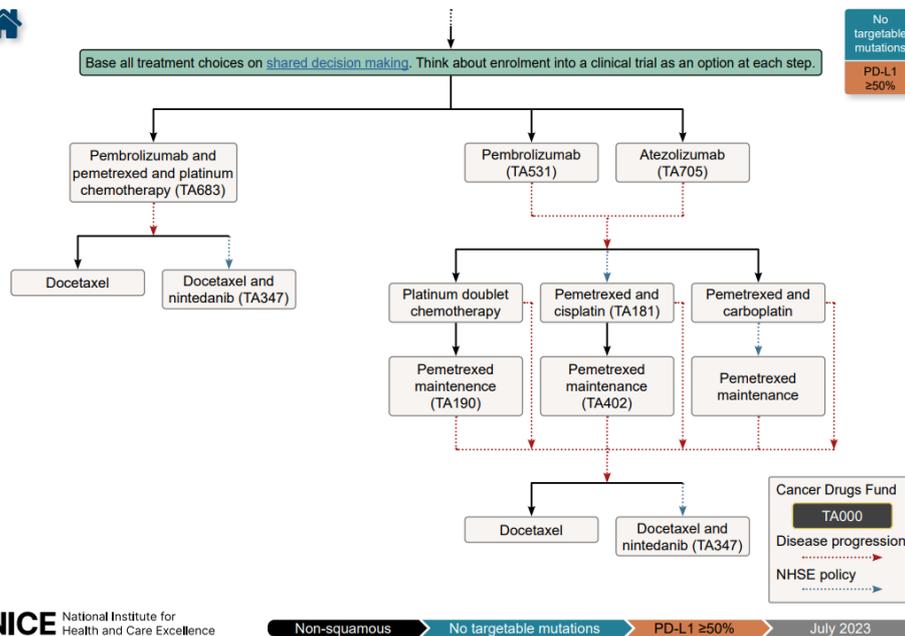
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or [atezolizumab](#), recommended treatment options are:

- platinum doublet therapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin.

For people who have disease progression after treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on erlotinib](#).

For people who are T970M positive and have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#), [dacomitinib](#), [erlotinib](#) or [gefitinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on osimertinib](#).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#), [dacomitinib](#), [erlotinib](#), [gefitinib](#) or [osimertinib](#), or after follow-up treatment with [osimertinib](#) (for people who are T970M positive), recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin or

- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#), recommended treatment options are:

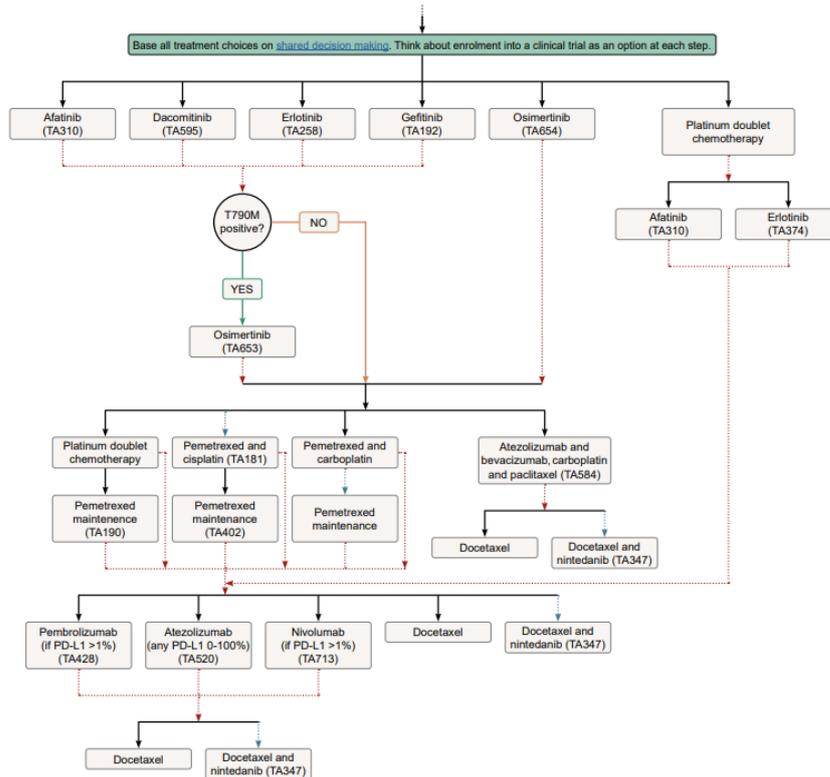
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, or after initial platinum doublet chemotherapy and follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#) or [erlotinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



- **Non-squamous non-small cell lung cancer, ALK positive**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#), [alectinib](#) or [ceritinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#) (NHS England policy for follow-up treatment to brigatinib).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on ceritinib](#).

For people who have had initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) and who have disease progression after follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or [ceritinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#), recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or

- pemetrexed and carboplatin or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have had treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#) and who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#).

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#), the recommended treatment options are:

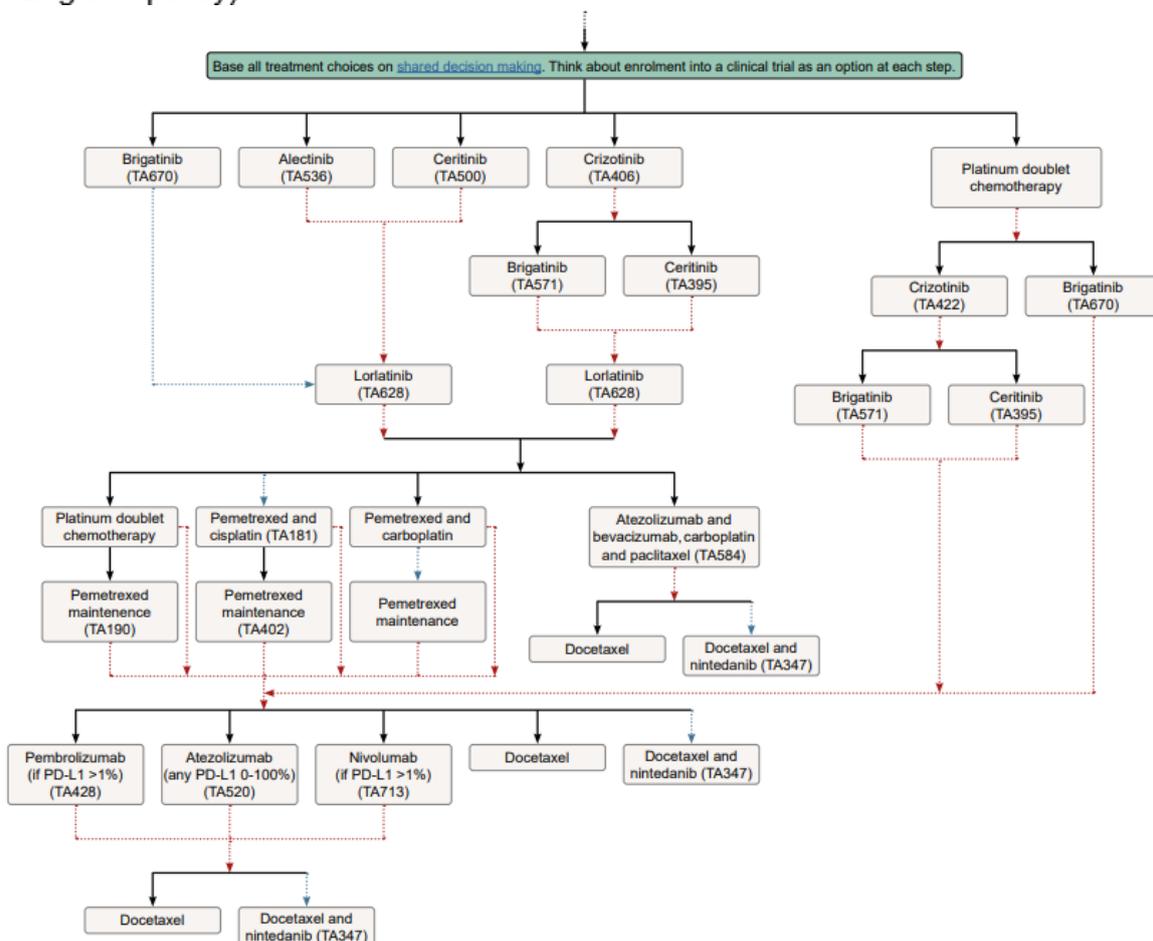
- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on ceritinib](#).

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy followed by treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#), or treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) followed by the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or [ceritinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



Jaiyesimi IA et al., 2024 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Second-Line Treatment

What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients with good performance status				
Patients previously treated with immune checkpoint therapy without chemotherapy	5.0. Clinicians should offer platinum doublet chemotherapy	Informal consensus	Low	Strong
Patients previously treated with chemotherapy and immune checkpoint therapy	5.1. Clinicians should offer docetaxel with or without ramucirumab if the patient has already received platinum-based chemotherapy	Evidence-based	Low	Strong
	5.2. Clinicians may offer pemetrexed or gemcitabine if the patient has already received platinum-based chemotherapy	Evidence-based	Low	Weak

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non–small cell lung cancer; PS, performance status; S, strong; TPS, tumor proportion score.

Jaiyesimi IA et al., 2024 [3].

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3

Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer with driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/SoE:

- GRADE

Recommendations:

- Second-Line and Subsequent Therapies

Clinical question 2: What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients based on the driver alterations:					
NOTE: Due to development of potentially targetable resistance mechanisms, every effort should be made to assess for presence of new mutation by tissue and/or blood NGS testing. If patients have received all targeted options, or if no targeted options are available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline					
EGFR	Exon 19 deletion, exon 21 L858R substitution				
	2.1. For patients that develop EGFR T790M resistance alterations in tumor after first- or second-generation EGFR TKIs, clinicians should offer osimertinib	Evidence-based	High	Strong	
	2.2. For patients who have progressed on osimertinib or other EGFR TKIs without emergent T790M or other targetable alterations, clinicians should offer platinum-based chemotherapy following the non-driver alteration guideline	Evidence-based	Moderate	Strong	
Qualifying statement: Anti-PD-(L)1 agents with platinum chemotherapy are not recommended although other emerging combination strategies may be considered and are discussed in manuscript					
ALK	Others				
	2.3. For patients with an exon 20 insertion alteration who have received prior treatment with platinum chemotherapy, clinicians may offer treatment with amivantamab	Evidence-based	Low	Strong	
	2.4. For patients who have previously received crizotinib, clinicians should offer alectinib, brigatinib, or ceritinib and may offer lorlatinib	Evidence-based	Moderate	Strong	
	2.5. For patients who have previously received other ALK inhibitors including alectinib or brigatinib, clinicians may offer lorlatinib	Evidence-based	Low	Strong	

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR

#	Suchfrage
	papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]))
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bozcuk H, Artaç M, Mutlu H, Sever Ö, Yıldırım M.** Programmed death-1 or programmed death ligand-1 inhibitors? A meta-analysis of differential efficacy as compared to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(2):405-413.
2. **Chen S, Mo W, Jiang W, Zhou S, Gan H, Yu Q.** The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials. *Front Immunol* 2023;14:1218258.
3. **Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302744.
4. **Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302746.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. **Ma L, Jin G, Yao K, Yang Y, Chang R, Wang W, et al.** Safety and efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 inhibitors compared with docetaxel for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:699892.
8. **Nagaraju C, Vaidya G, Jain AS, Nair AP, Chandrappa S, Srinivasa C, et al.** Overall survival prediction of docetaxel-based second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oman Med J* 2022;37(5):e419.
9. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
10. **Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1774314.

11. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2866-2884.
12. **Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al.** Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(5):948-956.
13. **Wu LG, Zhou DN, Wang T, Ma JZ, Sui H, Deng WL.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(12):e25145.
14. **Yang W, Xuan B, Chen M, Li X, He J, Si H, et al.** Comparison of efficacy and safety between immunotherapy and docetaxel monotherapy in NSCLC patients. *Front Oncol* 2022;12:883514.
15. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1117-1127.
16. **Zhang H, Zhang L, Chen K, Chen G.** Efficacy and safety of nivolumab for advanced/recurrent non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis of large-scale phase III randomized controlled trials. *Future Oncol* 2022;18(32):3667-3675.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-062-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Sachverständige	
Datum	3. Mai 2024

Indikation
Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Biologie der Erkrankung, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz.</p> <p>Wir gehen heute davon aus, dass Pat. in dieser Behandlungssituation auch bereits eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben.</p> <p>Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel, allein oder in Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren (Nintedanib, Ramucirumab) - Weitere Zytostatika, z. B. Pemetrexed - Afatinib beim Plattenepithelkarzinom - ggf. Wiederholung der Erstlinientherapie bei Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv als Patienten-individuelles Konzept

- Zielgerichtete Therapie, falls noch nicht eingesetzt, bei diesen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge) BRAFV600E-Mutation, aktivierende HER2-Mutationen, KRAS^{G12C}-Mutation, c-METex14 Mutation, NTRK-Genfusionen, RET-Alterationen, ROS1-Translokation

Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

- ALK-Translokation: Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib oder anderer ALK-Inhibitor
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls bisher nicht eingesetzt
- bei anderen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge): Therapie wie unter Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zur Zweitlinientherapie des NSCLC nicht grundlegend geändert .

Stand des Wissens

Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie sind vielfältig [1-3]. Bei fehlender Option einer molekular stratifizierten Therapie kann die Evidenz folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Fast alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Docetaxel nach einer ausschließlichen Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitoren) in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass für Doxetaxel eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft.
- Die im Rezidiv zugelassenen, gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab wurden in den Zulassungsstudien nach Chemo- und nicht nach Immun- bzw. Immunchemotherapie getestet. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen. Ausnahme können Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren, Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv sein.
- Bei Pat. mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Pat. in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer

statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.

- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Pat. mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. Afatinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf. Die FDA hat diese Indikation für Erlotinib im Jahr 2016 gestrichen. De facto wird Erlotinib in der Zweitlinientherapie in Deutschland nicht mehr, und Afatinib nur selten eingesetzt.
- Eine potenzielle neue Option wird sich durch den Einsatz des Antikörper-Drug-Konjugates Datopotamab-Deruxtecan eröffnen.

Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Für einige zielgerichtet behandelbaren, genetischen Alterationen sind Zweitlinientherapien zugelassen. Diese sind:

- ALK-Translokation: Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinie. Wirksam und zugelassen nach Vorbehandlung mit einem TKI sind:
 - Alectinib
 - Brigatinib
 - Lorlatinib
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt.

Bei Treiber-mutierten NSCLC sollten eine erneute Überprüfung der Histologie und des Mutationsstatus erfolgen und zunächst alle zielgerichteten Optionen, ggf. unter Berücksichtigung der Ergebnisse von On-Target-Resistenzmechanismen überprüft werden, bevor eine Therapie wie bei Patienten ohne molekulare Stratifikationsmerkmale eingesetzt wird.

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, das ist unter dem Begriff der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zusammengefasst.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-062-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	8. April 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Die in der Fragestellung angesprochene platinbasierte Systemtherapie bei NSCLC erfolgt heute im Rahmen eines Therapiekonzepts, zu dem auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in Form einer kombinierten Immunchemotherapie oder primär als Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression (> 50 % TC, > 10 % IC*) gehören. Als Standard der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Chemotherapie ist Docetaxel +/- Antiangiogenese-Inhibitor (Nintedanib**, Ramucirumab) oder Pemetrexed** etabliert. • Wurde auf eine Einbeziehung von ICI in der Erstlinientherapie verzichtet, ist die Immunmonotherapie mit den hierfür zugelassenen PD1/PD-L1-Inhibitoren als Standard anzusehen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (1, 2). • Bei Zustand nach zielgerichteter Therapie genomischer Alterationen (EGFR, ALK) und platinbasierter Chemotherapie existiert mangels aussagekräftiger Studien kein Behandlungsstandard, es werden individuelle Therapieentscheidungen nach Diskussion im Tumorboard empfohlen (Details siehe unten). <p>*gilt für Atezolizumab; **nur bei nicht-plattenepitheliale NSCLC</p>

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Aussagen zur weiteren Therapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie sind dadurch limitiert, dass die Zulassungsstudien mit Docetaxel sämtlich vor der Verfügbarkeit von ICI in der Erstlinie durchgeführt wurden. Unter dieser Einschränkung sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Details der Vortherapien
2. Histologie: Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen ist Pemetrexed eine Alternative zu Docetaxel. Pemetrexed erscheint allerdings nach neueren, retrospektiven Analysen bei TTF-1-negativen Tumoren weniger effektiv.
3. Komorbiditäten sind in der Zielpopulation häufig und spielen bei der Abwägung von Nutzen und Risiko eine zentrale Rolle, das gilt insbesondere für die Entscheidung zur Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren, die die Rate unerwünschter Wirkungen erhöht. Nintedanib (3) ist aufgrund der Studienergebnisse nur bei Adenokarzinomen zugelassen.
4. Der Ersteinsatz von ICI in der Zweitlinientherapie zeigte im Vergleich zur erneuten Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status Vorteile sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der UAW (1, 2).
5. Bei den häufigeren, zielgerichtet therapierbaren genomischen Alterationen des NSCLC (EGFR-Mutation, ALK-Translokation) besteht die aussichtsreichste Zweitlinientherapie in der Nutzung weiterer Optionen der gezielten Therapie, soweit verfügbar, oder dem Einschluss in Studien. Sowohl die primäre Chemotherapie bei nicht bekanntem Mutationsstatus als auch die Therapie mit ICI zeigte in dieser Population meist enttäuschende Ergebnisse; die einzige prospektiv untersuchte Alternative mit Hinweisen auf positive Effekte bei Patientinnen und Patienten mit den genannten Mutationen war die Viererkombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (4). Wenngleich nur eingeschränkt auf die Fragestellung anwendbar, bieten diese Daten Hinweise, die bei individuellen Entscheidungen berücksichtigt werden können.

Die Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nach Immunchemotherapie entspricht den Empfehlungen der aktuellen nationalen Leitlinienversion (5). Allerdings zeigen aktuelle Daten aus der Versorgungspraxis, dass bereits die Erstlinientherapie bei einem erheblichen Anteil älterer Patientinnen und Patienten vorzeitig abgebrochen werden muss (6). Dies ist ein erneuter Hinweis darauf, dass wichtige Patientengruppen in den Zulassungsstudien unterrepräsentiert sind.

Referenzliste:

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10027):1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
4. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24):2288–301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lun-genkarzinoms; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL. Berlin; März 2024. Ver-fügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
6. Ferentinos K, Volmerig J, Nilius G, Jaeger B; Kozirowski A, Stoever I, Christoph D. Addressing systemic first line therapies in elderly lung cancer patients is critical. *Oncol Res Treat* 2024;47(Suppl. 1):133-4. doi: 10.1159/000535363.