



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 Tisnelizumab. 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 Tisnelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  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 Tisnelizumab 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 Tisnelizumab 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  $\geq 50$ : 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 vortherafierte 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 treibermutierten 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, nichtrauchenden Frauen gezeigt hat. Das kennen wir in Deutschland nicht in dieser Form. Das heißt, wenn die Patienten getestet und keine Treibermutationen 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