



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tislelizumab (D-1148, D-1125, D-1149)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Mai 2025  
von 13:00 Uhr bis 13:57 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 PD Dr. Thuss-Patience  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler  
Herr Prof. Dr. Dr. Götze

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Pathologie, Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Quaas

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

Frau Dr. Abromeit  
Frau Cvejic

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

Frau Dr. Link  
Frau Koch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Treffler  
Frau Streicher  
Frau Pichl  
Frau Seitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Horn  
Frau Dr. Kliemt

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

Herr Dr. Rauchensteiner  
Frau Dr. Büssgen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Hack

Frau Dr. Prasad

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Einen schönen guten Tag, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, unser Anhörungstag. Wir haben uns heute Morgen schon warmgelaufen und gehen jetzt in die zweite Halbzeit, dazu begrüße ich Sie.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Wir haben jetzt zweimal hintereinander die Befassung mit einem Wirkstoff im Zuge eines gebündelten Verfahrens. Das dient der Effizienzerhöhung und erleichtert die Terminsteuerung für alle Beteiligten, im Grunde eine gute Sache. Wir müssen uns etwas konzentrieren, damit wir das gemeinsam gezielt und strukturiert hinbekommen. Da bin ich sehr zuversichtlich.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Tislelizumab, hier zunächst in drei verschiedenen Anwendungsgebieten. Im Teil eins geht es darum, dass der Wirkstoff in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  aufweisen, angewendet wird.

Mein Vorschlag ist, dass ich die anderen beiden Gebiete auch vorstelle und wir die Struktur gemeinsam soweit geklärt haben, um dann Stück für Stück in die einzelne Abarbeitung zu kommen. Im zweiten Teil unserer heutigen Anhörung geht es wiederum um diesen Wirkstoff, jetzt als Monotherapie in der Anwendung zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

Der dritte Teil dieser Zusammenfassung im Gebiet Ösophagus-Magenkarzinom bezieht sich auf die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  aufweisen. Das sind die drei Gebiete, über die wir heute sprechen.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. März 2025 und das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier. Zu den drei Gebieten sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen, die ich jeweils einzeln kurz aufrufe. Zum Teilgebiet 1: Stellungnahmen von BeiGene Germany GmbH, außerdem von Leo Pharma GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH, für die Fachgesellschaften haben sich die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit einer gemeinsamen Stellungnahme eingebracht. Zusätzlich ist als Fachexperte Herr Professor Quaas vom Institut für Pathologie der Uni Klinik Köln mit einer Stellungnahme vertreten und schließlich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zu dem Teil 2, über den wir heute sprechen, sind Stellungnahmen eingegangen von BeiGene Germany GmbH, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, AIO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, DGVS,

wiederum als gemeinsame Stellungnahme, darüber hinaus eine Stellungnahme von MSD Sharp & Dohme GmbH, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Zu unserem dritten Teil sind Stellungnahmen eingegangen: wiederum vom pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH und der Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, wiederum als gemeinsame Stellungnahme. Von den pharmazeutischen Unternehmen gibt es eine Stellungnahme von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Science GmbH und von MSD Sharp & Dohme GmbH und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, dafür muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. 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 PD Dr. Thuss-Patience und Herr Professor Dr. Wörmann,

(Herr PD Dr. Thuss-Patience, DGHO: Ich bin da. Herr Professor Wörmann kommt gleich wahrscheinlich auch dazu. Der ist noch in einer Parallelsitzung. Das hat er mit gerade geschrieben.)

– Haben Sie vielen Dank. – für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Möhler und Herr Professor Dr. Dr. Götze, für das Institut für Pathologie der Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Quaas, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Abromeit und Frau Cvejic, für LEO Pharma Frau Dr. Link und Frau Koch, für Bristol-Myers Squibb Frau Treffler, Frau Streicher, Frau Pichl und Frau Seitz, für AbbVie Deutschland Frau Horn und Frau Dr. Kliemt, für Astellas Pharma Herr Dr. Rauchensteiner und Frau Dr. Büssgen, für Gilead Sciences Herr Dr. Hack und Frau Dr. Prasad sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit sind wir im Grunde mit der Vorrede durch. Meine Frage wäre an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie erhalten die Gelegenheit, jetzt einzuführen. Möchten Sie es so machen, dass wir das dreiteilen, dass Sie jeden Teil extra machen? Oder möchten Sie das zusammengefasst vortragen? Wie haben Sie sich das vorgestellt?

**Herr Stolskij (BeiGene):** Wir machen das einmal allgemein, das reicht uns dann.

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

**Herr Stolskij (BeiGene):** Das ging schnell. Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen, die heute mit mir hier sind, bitten, sich kurz vorzustellen.

**Herr Dr. Pägelow (BeiGene):** Schönen guten Tag, Dennis Pegelow mein Name. Ich bin verantwortlich für die Dossiererstellung gewesen und freue mich auf den heutigen Austausch.

**Frau Dr. Reinart (BeiGene):** Hallo. Nina Reinart ist mein Name. Ich bin heute für die medizinischen Fragestellungen verantwortlich.

**Frau Bauer (BeiGene):** Guten Mittag. Mein Name ist Anna-Lena Bauer. Ich war ebenso verantwortlich für die Dossiererstellung.

**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 schon gesagt, Herr Niemann, aber in aller Kürze: Heute geht es um Tislelizumab, unseren PD-L1-Inhibitor. Die drei Anwendungsgebiete, die heute im Fokus stehen, sind: Tislelizumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in der ersten und in der zweiten Linie und

Tislelizumab zur Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Wir haben Tislelizumab im September letzten Jahres in Deutschland eingeführt und unsere Dossiers im Dezember als Bündel in sechs Anwendungsgebieten insgesamt eingereicht. Die ersten drei Indikationen besprechen wir jetzt, und gleich im Anschluss dürfen wir zu den drei Anwendungsgebieten beim Lungenkarzinom sprechen.

Ich gehe im Folgenden auf drei Punkte ein, zum einen auf den heutigen Stellenwert moderner Immuntherapien, vor allem bei den eben genannten Indikationen, des Weiteren auf die zweckmäßige Vergleichstherapie und schließlich auf den nach wie vor bestehenden hohen medizinischen Bedarf. Was ist der Stellenwert moderner Immuntherapien? In der vergangenen Dekade hat ein Paradigmenwechsel von der Chemotherapie zu modernen Immuntherapien wie Tislelizumab stattgefunden. Chemotherapeutische Regime kommen heute eigentlich nur noch dann zum Einsatz, wenn moderne Immuntherapien nicht angezeigt sind.

Warum ist das so? Der Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren wie Tislelizumab unterscheidet sich grundlegend von dem der Chemotherapie. Sie unterstützen das Immunsystem der Erkrankten in dessen natürlicher Funktion, die Tumorzellen zu bekämpfen. Gegenüber dem bisher geltenden Standard, den Chemotherapien, beweisen alle modernen Immuntherapien eine stark verbesserte Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit für die Patientinnen und Patienten. Tislelizumab reiht sich hier mit absolut überzeugenden Daten in diesem neuen Therapiestandard ein, der für viele Patientinnen und Patienten einen echten Unterschied macht.

Für das Ösophaguskarzinom sehen wir mit Tislelizumab in der ersten Linie das längste Gesamtüberleben in der Wirkstoffklasse. Beim Magenkarzinom sehen wir beim Gesamtüberleben den zweitbesten Wert. Aber der oben genannte Paradigmenwechsel erreicht uns jetzt auch hier im AMNOG. Unsere Studien, die Tislelizumab gegen Chemotherapien untersucht haben, sind nun nicht mehr geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Das Ergebnis der Nutzenbewertungen können wir daher nachvollziehen und haben es auch größtenteils antizipiert. Gleichwohl stellt sich für uns aber die Frage nach der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gerade beim Adenokarzinom des Magens hat sich die zweckmäßige Vergleichstherapie zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers geändert. Diese Änderung führte zu einer Aufteilung der Populationen, die wir nicht nachvollziehen können. Wann kommen heutzutage PD-L1-Inhibitoren zum Einsatz? Was bedeutet das für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Die Wirkstoffe und speziell Tislelizumab kommen zum Einsatz, wenn im Tumorgewebe das Protein PD-L1 exprimiert wird. Daher wird sowohl gemäß der deutschen S3-Leitlinie als auch der „Onkopedia“-Leitlinie vor Beginn einer Therapie die histologische Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus empfohlen. Auch die Zulassungsbehörden sind bei dieser Wirkstoffklasse inzwischen dazu übergegangen, den Einsatz der Antikörper davon abhängig zu machen, ob das Tumorgewebe, vereinfacht gesagt, PD-L1-positiv ist oder nicht. Diese Expression kann man mit verschiedenen Testmethoden feststellen, und alle Testmethoden haben das gleiche Ziel: Ist das Tumorgewebe PD-L1-positiv oder nicht? Danach muss sich die zweckmäßige Vergleichstherapie richten. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab ist hier eindeutig und ermöglicht eine eindeutige zVT-Setzung.

Wo sind wir uns einig? Für Patientinnen und Patienten, die einen TAP-Score > 5 haben, kann die Chemotherapie nicht zVT sein. Wo sind wir uns nicht einig? Haben die Patientinnen und Patienten einen TAP-Score < 5, dann kommt zwar eine Chemotherapie in Betracht, aber das ist nicht mehr das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Das IQWiG sagt es in der Bewertung

selbst. Eine Schnittmengendiskussion zu den unterschiedlichen Testmethoden und Grenzwerten ist rein theoretischer Natur.

Zum Abschluss möchte ich auf den therapeutischen Bedarf zu sprechen kommen. Es sind in der letzten Dekade große Fortschritte durch diese Wirkstoffklasse erzielt worden. Dennoch ist für Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Allgemeinen keine kurative Therapie mehr möglich. Daran können auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren nichts ändern. Die Therapie erfolgt daher palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumorsprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern. Hier überzeugen die Daten von Tislelizumab auf ganzer Linie. Dementsprechend sind wir davon überzeugt, dass Tislelizumab einen wichtigen Beitrag in der Versorgung leisten wird. Damit komme ich zum Ende meiner Einführung und freue mich auf die Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich danke Ihnen. Vielen Dank. – Wir kommen zur Fragerunde. Ich möchte die zunächst mit einer allgemeinen Frage übergreifend zu den drei Teilen beginnen. Eine Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Tislelizumab in der Versorgung im Verhältnis zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren? Gibt es eine Patientengruppe, für die Tislelizumab besonders geeignet ist? Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Ich sehe eine Hand, habe aber keinen Namen dazu.

**Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Ich habe meine Hand gehoben. Ich weiß nicht, wer noch.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich kann den Namen nicht erkennen. Herr Thuss-Patience, bitte schön.

**Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Wie die Firma BeiGene klar ausgeführt hat, sind die Checkpoint-Hemmer aus der Therapie nicht mehr wegzudenken. Sie verbessern das Überleben dramatisch. Beim Ösophagus-Plattenepithelkarzinom beispielsweise sind in der entsprechenden Studie mit Tislelizumab 44 Prozent versus 65 Prozent der Patienten nach zwölf Monaten noch am Leben, wenn sie einen Checkpoint-Hemmer erhalten. Ähnlich deutlich sind die Ergebnisse beim Adenokarzinom des Magens, sodass wir in den Leitlinien sicher empfohlen haben, dass eine PD-L1-Bestimmung erfolgen muss. Wenn der bestimmte Wert erreicht wird, muss ein Checkpoint-Hemmer hinzugenommen werden. Im Vergleich zu den anderen Checkpoint-Hemmern ist die Meinung der allermeisten Onkologen, dass es sinnvoll ist, wenn man eine weitere Option hat, aber Vergleiche zwischen den verschiedenen Checkpoint-Hemmern, Unterschiede zwischen den verschiedenen Checkpoint-Hemmern sind bisher in der Klinik nicht angekommen, sodass wir uns über ein weiteres Medikament freuen, aber nicht irgendwie eine Wertung innerhalb der verschiedenen Checkpoint-Hemmer durchführen würden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Ich möchte ergänzen: Wenn man, das darf man natürlich nicht machen, die Studien gegenüberstellt, 648- oder auch die 590-Studie, ist Tislelizumab immer sogar einen Tick besser. Das darf man nicht vergleichen, wenn man die Arme vergleicht. Trotzdem will ich dazu anhalten, dass für die Patienten der Zusatznutzen, gerade beim Plattenepithelkarzinom, in dem Backbone besteht, weil das Backbone letztendlich nur praktisch platinbasiert ist, und Sie können auch hier ein Taxan hinzufügen. Das ist typisch für asiatische Studien, zum Teil auch mit einigen anderen Substanzen, die wir kennen. Das ist sehr effektiv, und es gibt dem Arzt eine andere Freiheit in der Behandlung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Dr. Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS):** Ich kann mich dem anschließen. Wichtig für uns ist, dass wir die Toxizität im Blick haben. Wir werden auf dem amerikanischen Krebskongress und auf dem europäischen Krebskongress Daten zeigen, wo wir Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab insbesondere für die Grad-3-Toxizitäten verglichen haben. Hier sieht es so aus,

als ob das Tislelizumab bei gleicher Wirksamkeit weniger Grad-3-, also schwere Toxizitäten, hat.

Gleichzeitig ist zu betonen, dass sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab und Tislelizumab nur in bestimmten wöchentlichen Regimen gegeben werden können, zum Beispiel Pembro drei- oder sechswöchig, Nivo zwei- oder vierwöchig. Beim Tislelizumab haben wir die Möglichkeit, das ebenfalls zweiwöchig oder demnächst vierwöchig oder auch sechswöchig zu geben. Wir haben mit dem Tislelizumab sicher zusätzliche Optionen, es in Kombination mit unterschiedlichen Backbones zu kombinieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Das Vorgehen ist jetzt so, dass wir einmal aufrufen, ob es eine allgemeine Frage übergreifend zu den drei Teilen gibt. Danach rufen wir die drei Teile einzeln auf und diskutieren sie. Vorab die Frage: Gibt es noch eine Frage oder Nachfrage zu dem Wirkstoff an sich übergreifend über die drei Teilgebiete?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich hatte mich zu allen dreien gemeldet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, ist das übergreifend?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe mich mit einer Frage gemeldet, die mit Abstrichen alle drei Anwendungsgebiete betrifft, und ich glaube, Herr Broicher auch.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Dann sind Sie an der Reihe.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich frage einmal das, was schon angesprochen wurde, nämlich die Frage: Mit welcher Methode bestimme ich, um den Cut-Off für Checkpoint-Inhibitoren festzulegen? Hier wurde der TAP-Score gewählt. Soweit ich weiß, liegen auch Daten aus den Studien eigentlich – Ich rede jetzt von dem Dossier zum Plattenepithelkarzinom Firstline. Da wurden Daten nur für den TAP-Score vorgelegt. Dann haben wir in unserer zVT eine andere Methodik für die Cut-Offs gewählt, je nach Zulassung, und zwar für Nivolumab die PD-L1-Expression, die sich, wie gesagt, nur auf die Tumorzellen von  $\geq 1$  Prozent bezieht.

Für Pembrolizumab ein CPS, der wie der TAP-Score die Expression der Immunzellen einbezieht, von 10. Da ist eine wichtige Frage für uns, wie da die Übereinstimmung ist. Die Fachgesellschaften haben sich so geäußert, dass der CPS nicht gänzlich mit dem TAP-Score vergleichbar war. Ich wollte beim pU nachfragen, ob Sie dazu Informationen haben. Sie haben die, soweit ich informiert bin, nicht vorgelegt. Sie haben nur gesagt, es gebe eine weitgehende Übereinstimmung.

Gut, dann können Sie vielleicht auch zu dem Cut-Off in dieser Firstline Plattenepithelkarzinom ausführen, warum Sie dort einen Cut-Off von 5 gewählt haben, was sich nicht so ganz erschließt, wenn es eine weitgehende Übereinstimmung gibt, genau, das wüsste ich gerne und vielleicht auch von den Fachgesellschaften dazu, was sie für Erfahrungen, Kenntnisse haben, welche Relevanz in der klinischen Praxis TAP-Score, CPS und die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen haben. Was wird angewendet? Werden alle drei angewendet?

Ich wollte darauf hinweisen – das hat Herr Grenz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung schnell herausgesucht –: Es gibt eine Veröffentlichung, die das untersucht, aus dem JCO von 2024 von Klempner, die den CPS oder TAP bei der PD-L1-Positivität vergleicht. – Jetzt bricht gerade meine Verbindung zusammen. – Ich hoffe, Sie kennen es, moderate to almost-perfect Übereinstimmung haben die gefunden. Tut mir leid, ich habe gerade gleich keinen Zugriff mehr darauf. Ich versuche, es zu schicken. Ist Ihnen das bekannt, und können Sie zu diesem Themenkomplex etwas sagen? Es ist sehr schwierig, wenn wir für zVT andere Cut-Off wählen, als wir hier in der Studie vorliegen haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Müller. – Wer möchte das vom pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Frau Reinart, bitte.

**Frau Dr. Reinart (BeiGene):** Es gibt Untersuchungen, die den TAP-Score gegen den CPS-Score verglichen haben. Das ist eine Publikation von Liu et al., die hier eine weitestgehende

Übereinstimmung gezeigt hat. Wir haben uns für den TAP-Score entschieden. Der deckt mit seiner Färbung im Prinzip das mehr oder weniger gleiche Zellkollektiv ab wie der CPS-Score. Hier ist allerdings die Auswertung basierend auf der Fläche und nicht auf einer Einzelzellzählung. Daher rührt im Prinzip der Unterschied, sodass wir in den ursprünglichen Publikationen von einem visuellen CPS-Score gesprochen haben. Aber aus lizenzrechtlichen Gründen sprechen wir jetzt vom Tumor Area-Positivity-Score.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, ist damit die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Haben Sie die Literatur, auf die Sie verwiesen haben, im Dossier vorgelegt? Vielleicht kann das IQWiG dazu etwas sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Pägelow hat sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Pägelow (BeiGene):** Wir haben in Modul 3 eine kurze Beschreibung zur Konkordanz hinterlegt, haben die aber nicht in Modul 4 angebracht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Das IQWiG war von Frau Müller noch angefordert. Möchte vom IQWiG jemand etwas dazu sagen? – Das ist nicht der Fall. Frau Müller, ist das damit beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Die Frage an den pU, ja, wobei meine Nachfrage bei so einer wichtigen Frage ist, wenn wir einen Cut-Off für die zVT verwenden und Sie verwenden andere, der pU hat eine Pflicht, die entsprechenden notwendigen Nachweise zu erbringen, bin ich etwas überrascht. Vielleicht könnten Sie das noch nachreichen, dass Sie das nicht gleich vorgelegt hatten. – Dazu gibt es eine Meldung von einem Kliniker. Da hatte ich auch gefragt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS):** Ich darf Ihnen sagen, dass wir mit mir als Erstautor in „Advances of Therapy“ jetzt im Mai 2025 eine Publikation der RATIONALE-305 haben, wo wir retrospektiv die weltweite Zulassungsstudie untersucht haben, inwiefern der CPS-Score mit dem TAP-Score übereinstimmt. Hier haben wir eine Konkordanz von über 80 Prozent, insbesondere bei den hohen CPS- oder TAP-Werten, insbesondere bei TAP 5 und mehr. Hier ist eine hohe Konkordanz zu sehen. Es gibt eine weitere Publikation, und an der Publikation von Herrn Klempner war ich ebenfalls beteiligt.

Die Frage ist: Was ist einfacher? Wir haben erfreulicherweise unseren Freund aus Köln als Pathologen, der ebenfalls dazu Stellung beziehen kann; denn der TAP-Score ist ein Area-Code. Man kann viel einfacher entsprechend die Lymphozyten zählen, als wenn man das bei dem CPS-Score macht. Der TAP-Score ist bei anderen Tumorentitäten schon Standard. Insofern wird es beim Magen- oder beim Plattenepithelkarzinom wahrscheinlich sogar einfacher sein, wenn wir in der Zukunft den TAP-Score nehmen. Der wird auch schon für die anderen Immuntherapien zunehmend untersucht.

**Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln):** Jetzt fühlt sich der Freund aus Köln gleich angesprochen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Quaas, bitte.

**Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln):** Sie sehen hier am Zentrum mein Mikroskop. Ich bin Pathologe und habe täglich mit diesen Auswertungen zu tun. Um konkret auf Ihre Frage zu antworten: Der Unterschied zwischen TAP und CPS ist fast marginaler Natur. Dieses Marginale ist an einer Stelle zu benennen. Im TAP-Score werden alle Entzündungszellen, die PD-L1 exprimieren können, berücksichtigt, während der CPS zum Beispiel neutrophile Granulozyten eliminiert. Das macht es für den Pathologen relativ zeitaufwendig, einen CPS-Score zu erheben, weil er immer schauen muss, welche Entzündungszelle darf ich hier nicht mitzählen. Das ist beim TAP-Score einfacher.

Einmal in die Zukunft gedacht: Wir reden über Automatisierung und KI-Verfahren. Wird es eine KI, die bisher am CPS gescheitert ist, mit dem TAP einfacher haben? Das ist sicherlich einer der Gründe, warum der TAP zur Anwendung kommt, um das Zukunftsfeld der AI-Analytik vom PD-L1 am Gewebe zu ermöglichen.

Ein Teil Ihrer Frage beinhaltete, wo es signifikante Unterschiede zwischen TAP und CPS zu erwarten gibt. In meiner täglichen Routine der letzten zwei Jahre ist die praktisch nicht gegeben. Theoretisch kann man sich das vorstellen, in der Praxis spielt das keine Rolle. Wie Herr Möhler gerade ausgeführt hat, auch in seiner Studie, kann ich das im täglichen Erleben nur bestätigen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Quaas. – Herr Professor Wörmann hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur als Ergänzung: Die von Herrn Möhler zitierte Arbeit haben wir in unserer Stellungnahme aufgeführt, Referenz Nummer 10 beim Verfahren 1149, sodass das auch nachlesbar ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für den Hinweis. – Frau Müller, damit ist das soweit beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, vielen Dank. Das war sehr hilfreich. Das heißt, man kann im Prinzip weitestgehend eine direkte Übertragung, soweit es geht, wie man das vielleicht auch – – Wenn unterschiedliche Labore etwas bestimmen, hat man vielleicht auch minimal eine Abweichung zwischen TAP und CPS, aber wahrscheinlich nicht die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das ist etwas anders gelagert. Da gibt es – – Das hilft viel weiter. – Es war die Anschlussfrage an den pU, die aber schon das erste Dossier betrifft.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das machen wir dann. Wir sind im Moment noch in dem Generellen, wenn Sie einverstanden sind. Dazu gibt es eine Nachfrage von Frau Dr. Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig (GKV):** Ich habe dazu eine Nachfrage: Wird der TAP-Score jetzt schon regelmäßig bestimmt? Oder wird nur eins von beiden, CPS oder TAP, bestimmt? Sie sagen, das ist weitgehend vergleichbar für die Klinik. Oder muss jetzt immer beides bestimmt werden? Oder wird es, wie gesagt, zukünftig nur noch eins geben?

**Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln):** Nein, es wird zukünftig – das kann ich aus der Pathologie beantworten – keinen einzelnen Score geben, sondern man wird die Kombination der verschiedenen Scores erst einmal beibehalten. Konkret wird man beim Ösophagus-, Magenkarzinom oder Lungenkarzinom die Scores kombiniert angeben, also TPS-, CPS- und den TAP-Score und nicht von dem einen auf das andere schließen. Das wäre nicht korrekt, sondern man würde die einzelnen Ergebnisse schriftlich niederlegen. So ist der aktuelle Stand. Ungefähr seit Ende letzten Jahres wird der TAP-Score auch beim Magen- und Ösophaguskarzinom berücksichtigt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Quaas. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich mache meine schlechte Bemerkung von vorhin wieder gut. Wir waren bisher davon ausgegangen, dass die Zulassungsbedingungen hier bindend sind und dass in dieser Phase beides gefordert werden muss.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Stolskij, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Ich wollte auf eine Frage, die Frau Müller gestellt hat, antworten. Wie sind wir auf die 5 Prozent gekommen? Das war kein einfacher Prozess, sondern das war in einem langen und breiten Austausch mit der EMA, in dem verschiedene Grenzwerte diskutiert worden sind. Dann ist man auf die 5 Prozent gekommen, gleichwohl alle, und das habe ich in meinem Eingangsstatement gesagt. Worum geht es? Der Sinn und Zweck ist zu schauen, ob

diese Patienten PD-L1-positiv sind oder nicht. Danach bestimmt sich die Therapieentscheidung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Stolskij. – Wir sind immer noch im allgemeinen Teil. Wir werden gleich im Detail in die drei Teilbereiche gehen. Ich habe noch eine Wortmeldung von Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Dr. Kunz (GKV):** Im Grunde wurde die Frage schon beantwortet. Maßgeblich ist der Unterschied darin zu begründen, dass die neutrophilen Granulozyten berücksichtigt werden. Meine Frage war: Wie oft weisen Granulozyten diesen PD-L1-Status auf? Weiß man aus der Erfahrung, ob das ein maßgeblicher Faktor ist? Oder ist das viel zu detailliert?

**Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln):** Die Frage ist total verständlich. Das habe ich gerade versucht zu beantworten. Theoretisch vorstellbar wäre ein Unterschied zwischen CPS- und dem TAP-Score aufgrund dieser unterschiedlichen Betrachtungsweisen der Entzündungszellen. In der Praxis spielt das keine große Rolle. Der CPS-Score ist schon einige Jahre alt. Wir haben in den letzten Jahren pathophysiologisch gelernt, dass auch neutrophile Granulozyten eine Funktion in der lokalen Immunantwort haben. Vermutlich ist das Hinzunehmen der neutrophilen Granulozyten, wie jetzt beim TAP-Score geschehen, pathophysiologisch sogar das Bessere und Richtigere. Insofern, um Ihre Frage zu beantworten: Es ist theoretisch vorstellbar, dass es einen Unterschied zwischen CPS und TAP gibt. Aber alle Studien und meine persönlichen Erfahrungen sagen, das spielt in der Praxis keine große Rolle.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Quaas. – Ist das soweit beantwortet, Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz (GKV):** Ja, vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Kunz. – Es gibt eine Wortmeldung von Herrn Professor Möhler.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS):** Es gibt in der Pathologie zusätzlich die QuIP. Auch hier hat die Gesellschaft für Pathologie Ringversuche gestartet, sodass das TAP-Testen in ganz Deutschland in Kürze in der Breite etabliert ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Möhler. – Damit haben wir diese Dinge soweit abgearbeitet. Gibt es noch eine Frage zum Grundsätzlichen im Allgemeinen? – Das ist nicht der Fall. Damit rufe ich die einzelnen Teilgebiete auf, sodass wir das dort im Detail vertiefen können, sofern sich nicht vieles aus diesen grundsätzlichen Antworten bereits erledigt hat. Ich rufe den Teil 1 unserer heutigen Anhörung auf, nämlich die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten usw. Gibt es zu Teil 1 weitere Fragen?

Ich habe eine an die Kliniker, mit der ich gerne beginnen möchte: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie eine Lücke in Bezug auf die verschiedenen PD-L1-Scores, in der Tislelizumab eine Alternative darstellt. Als wie relevant würden Sie diesbezüglich den Stellenwert von Tislelizumab für die Versorgungspraxis einschätzen, auch in Verbindung mit der Frage, wie die verschiedenen PD-L1-Scores der jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitoren gemäß ihrer Zulassung in der Versorgungspraxis umgesetzt werden? Wer möchte antworten? – Ich sehe eine Wortmeldung. Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Insofern relevant als dass, wenn man sich die Studie anschaut, in all randomized patients, also unabhängig vom PD-L1-Score, die Studien auch positiv sind. Wenn man schaut, die Pembro-Studie-590 hat praktisch Zulassung ab einem CPS von 10, was jetzt theoretisch übertragen ein TAP von 10 wäre und nicht von 5. Die Nivolumab-Studie hat eine Zulassung ab einem TPS von 1, was wieder ein anderes Scoring-Gebiet ist. Ein Patient, der weder das eine noch das andere hat, sich genau dazwischen befindet – – Der TPS

und CPS sind nicht vergleichbar. Dementsprechend ist diese Lücke schon relevant für den Patienten und eine gute Alternative.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist genau das, was wir geschrieben haben. Der Punkt hierbei war, glaube ich, noch das Problem, dass die letztlich ausgewertete Gruppe von Patienten nur 30 Probanden umschloss, was wir in der Auswertung für eine wirklich belastbare Aussage für schwierig halten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Gibt es noch weitere Ergebnisse? – Nein, das ist nicht der Fall. Ich rufe offiziell die Fragerunde auf. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller zu dem Teilpunkt 1.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich sage einmal: Plattenepithel, Firstline, Ösophagus, damit das klar ist. Das IQWiG hat die Definition der Teilpopulation 2 – die Teilpopulation 2 ist die, für die überhaupt Daten vorgelegt wurden – kritisiert. Könnten Sie vielleicht dazu etwas sagen – weil sie sehr klein ist, es sind nur 30 Patienten aus der doch relativ großen Studie RATIONALE 306 –, wie Sie diese Teilpopulation genau definiert haben? Es geht um die, bei denen die platinbasierte Chemotherapie der Standard ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das ist eine Frage an den pU. Herr Pägelow, bitte.

**Herr Dr. Pägelow (BeiGene):** Wir haben zunächst mit den Zulassungsbehörden, der Europäischen Arzneimittelagentur, die Herausforderung, dass uns bis kurz vor Zulassungserteilung nicht klar war, welchen PD-L1-Wert wir bekommen würden oder ob es generell eine Einschränkung hinsichtlich der PD-L1-Expression geben würde. Wir haben kurz vor Einreichung diesen PD-L1-Wert bekommen und bestmöglich versucht, anhand unseres zugelassenen Anwendungsgebietes mit Patienten mit einem TAP-Score von 5 Prozent die zVT gemäß G-BA abzubilden. Weil wir die Konkordanz auch gesehen haben, haben wir gesagt, wir haben 5 Prozent TAP-Expression, sprich: die Patienten, die mindestens 5 Prozent haben, und da wir ein CPS von  $< 10$  haben, lagen dazwischen unsere Patienten, die wir annäherungsweise nach bestem Wissen und Gewissen abbilden wollten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pägelow. – Herr Professor Dr. Dr. Götze hat sich auch gemeldet. Oder war das noch die alte Hand?

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Das war eigentlich noch die alte Hand, aber trotzdem kann man ergänzend hinzufügen: Wenn Sie in die Literatur schauen und sich andere Studien ansehen, JUPITER-06, ORIENT-Studie, CheckMate 648, 590, sehen Sie bei der Platte, dass der CPS-Score für die Wirksamkeit eines Immuncheckpoints nicht so relevant ist wie beim Adenokarzinom. Das heißt, es ist schon relevant, auch wenn es eine kleine Population sein kann. Für den Einzelpatienten kann es relevant sein, weil die Patienten gut funktionieren und weil die Platte beim Ösophagus dem Kopf-Hals-Tumor ähnlich ist, wo schon in der Zulassung niedrigere CPS-Score bestehen. Ich finde, das ist ein Punkt, der für den Patienten individuell einen großen Zusatznutzen bilden kann.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Götze. – Frau Müller, ist das soweit beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, vielen Dank. Ich hatte mich auch gefragt, warum bei Pembrolizumab die Zulassung erst mit dem CPS  $\geq 10$ , ich meine, das sind die Zulassungsstudien, erfolgt ist und hier ein TAP-Score, der weitestgehend vergleichbar ist, wie wir jetzt erfahren haben,  $\geq 5$ . Aber nach dem, was Sie sagen, spielt es beim Plattenepithelkarzinom nicht so eine Riesenrolle, also bei den ersten beiden Anwendungsgebieten, über die wir hier diskutieren, das dritte Anwendungsgebiet ist Adenokarzinom, Magen und Übergang.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Dazu kommen wir gleich. – Frau Dr. Ludwig, Sie haben eine Frage.

**Frau Dr. Ludwig (GKV):** Das ist hier zu dem Thema eine Nachfrage, sowohl an den pU als auch an die Stellungnehmer. Wir sehen jetzt diese kleine Gruppe. Könnten Sie uns eine Prozentzahl sagen, wie groß diese Gruppe ist, die in der Praxis praktisch von den anderen Checkpoint-Inhibitoren nicht abgedeckt wird? Können Sie uns dazu etwas sagen? Wenn ich das vom pharmazeutischen Unternehmer in der Stellungnahme richtig verstanden habe, sieht er eigentlich diese Gruppe nicht mehr wirklich und beansprucht, anders als im Dossier dargestellt, dann keinen Zusatznutzen mehr, wenn ich das richtig verstanden habe.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Herr Pägelow, bitte.

**Herr Dr. Pägelow (BeiGene):** Wir haben versucht, das im Dossier so darzustellen, dass wir selber auch nicht in der Lage waren, einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir haben zum einen sehr wenige Patienten, die durch den starken Zuschnitt übrig geblieben sind. Wir haben darüber hinaus einen Randomisierungsbruch, wodurch eine extrem hohe Verzerrung vorhanden ist, weil die Therapie nach Maßgabe des Arztes ein Stratifikationsfaktor war und dadurch die Studienpopulation so zerschnitten wurde, dass uns keine verlässliche Aussage möglich war. Wir sehen aber aus der gesamten Studie eine hohe Wirksamkeit im Gesamtüberleben, auch eine gute Handhabbarkeit, was die Sicherheit angeht und haben daher gesagt, wir können nicht davon ausgehen, dass es grundsätzlich keinen Zusatznutzen gibt und entsprechend einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Möhler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS):** Wir haben in der Situation bei der Erstlinie beim Plattenepithelkarzinom etwa 4.000 bis 6.000 Patienten im Jahr in Deutschland. Wir haben ungefähr 5 bis maximal 20 Prozent, die unter CPS 5 sind oder TAP-Score unter 5. Das ist sicher eine kleine Gruppe. Andererseits darf man nicht vergessen, dass die Patienten oft nicht schlucken können und oft auch in einem reduzierten Allgemeinzustand sind, sodass eine klassische Standardchemotherapie, insbesondere mit Cisplatin und 5-FU, doch deutliche Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen hat und daher für diese Patienten ein Checkpoint-Inhibitor eine Alternative in der Erstlinie darstellt. Insofern ist für uns in der Klinik wichtig, dass wir diese Substanzen verfügbar haben, die wir dann zum Beispiel auch mit einer reduzierten Dosis von Cisplatin oder 5-FU einsetzen können.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Thuss-Patience, bitte.

**Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Ich möchte auch etwas von der Klinikerseite zu den verschiedenen Scores und den Messungen sagen. Es ist so, dass man das auch, Entschuldigung, nicht überbewerten kann. Es gibt den Sampling-Error, wenn man an verschiedenen Gewebestellen punktiert, ist der Score teilweise anders. Wenn man vor oder nach einer Chemotherapie punktiert, ist es nicht der gleiche Score. Wenn man den Primarius oder die Metastase punktiert, ist die Übereinstimmung nur so 80 Prozent mit dem Ergebnis. Deshalb weiß ich nicht, ob man die einzelnen Daten TAP 5 oder TAP 4 oder TAP 6 so überinterpretieren kann. Da muss man sozusagen auf dem Teppich bleiben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, ist das damit beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig (GKV):** Ja, noch nicht ganz von den Stellungnehmern. Ich habe zwar gehört, wie viele Patienten CPS oder einen TAP-Score unter 5 Prozent haben. Aber eigentlich interessiert uns das Delta dieser Patienten, die wir in unsere, sagen wir etwas theoretische natürlich, aber Patientengruppe 2 einsortiert haben und die der pharmazeutische Unternehmer auch da einsortiert hat, wie groß das in der Praxis ist. Wir haben gesehen, in der Studie sind das nur sehr wenige Patienten. Aber es würde uns in der Praxis interessieren, wie viele Patienten das wären, die kein CPS über 10 und keine Tumorzellexpression über 1 Prozent haben, aber gemäß der Zulassung einen TAP-Score über 5 aufweisen. Wie viele sind das?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Kann jemand etwas dazu sagen? – Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Das ist eine sehr spezielle Frage. Da muss man eigentlich in die 590-Daten schauen. Aber es gibt ein ESMO Open Paper von LEON AG. Darin ist zumindest das Adenokarzinom. Da sind Daten von Patienten, die 1 bis 9, also unter 10 haben, das sind 800 in jedem Arm. Das ist praktisch eine Metaanalyse der KEYNOTE 859/062 und der RATIONAL 305, die zwischen 5 und 9 sind, davon jeweils 200 pro Arm. Ich meine, da kann man sich das vielleicht ableiten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Thuss-Patience, bitte.

**Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Wenn man die drei Zulassungsstudien für PD-L1, Ösophagus Firstline sieht, wie viele Patienten aus der Gesamtpopulation die jeweilige Marge überschritten haben, dann waren das bei CPS 10 50 Prozent der Patienten, bei einem TPS 1 in der Studie mit Nivolumab 49 Prozent der Patienten und bei der Studie mit TAP  $\geq 5$  55 Prozent der Patienten. Man sieht zum einen, finde ich, dass diese verschiedenen Scores mehr oder weniger die gleiche Patientenpopulation betreffen. Wenn man ganz spitzfindig ist, beträgt der Unterschied bei TAP 55 Prozent, bei CPS 50 oder TPS 49, dann sind es vielleicht 5 Prozent mehr. Es ist, wenn überhaupt, eine kleine Gruppe. Ich glaube eher, dass in der Klinik mehr oder weniger die gleiche Patientenpopulation mit den drei verschiedenen Scoring-Methoden gefunden wird.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Götze, hatten Sie sich noch einmal gemeldet oder ist das die alte Hand?

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Das ist die alte Hand. Entschuldigung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, kein Problem. – Wir sind weiterhin in dem Teil 1. Frau Müller, Sie haben sich noch gemeldet.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Eine letzte Frage: Die Lücke definiert sich auch aus der Zulassung. Diese Daten zur Grad-3-Toxizität, von denen vorhin gesprochen wurde, liegen noch nicht vor, wurden auch nicht vorgelegt. Ich habe noch eine kurze Frage: In der Studie RATIONALE 306 wurde neben der, ich glaube, von Ihnen, Herr Thuss-Patience, als Standard bezeichneten Kombi Cisplatin und 5-FU, was wir auch als zVT benannt haben, auch Oxaliplatin als Alternative angeboten und statt 5-FU auch Capecitabin oder Paclitaxel. Können Sie vielleicht noch ein, zwei Worte dazu sagen, das war eine relativ große Studie, wie der Stellenwert dieser anderen Optionen in der Praxis ist?

**Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Sie haben mich direkt angesprochen, die anderen Kollegen können das sicher bestärken. Cisplatin wird in der Praxis durch Oxaliplatin weitgehend ersetzt. Auch beim Plattenepithel des Ösophagus verwenden die Kliniker größtenteils Oxaliplatin. Cisplatin hat auch einen Stellenwert, aber Oxaliplatin ist absolut gleichwertig, mindestens gleichwertig. Das orale Capecitabin kann das 5-FU ersetzen, sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom.

In Asien ist eine Chemotherapie mit Paclitaxel plus Cisplatin als Firstline auch eine Möglichkeit. Das ist bei uns in Deutschland nicht so die gängige Therapie, aber es spricht nichts dagegen, dass man damit nicht genauso auch hier noch Erfahrung sammeln kann.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Götze, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Zur Ergänzung: Carboplatin/Paclitaxel ist der Standard der neoadjuvanten Therapie im CROSS-Protokoll. Das heißt, die Erfahrung liegt durchaus bei der Platte im Rahmen der Radiochemotherapie vor. Das ist von der Verträglichkeit anders als eine fluoropyrimidinbasierte Therapie. Deshalb ist das, glaube ich, eine echte Alternative für manche Patienten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es noch Fragen zum Teil 1? – Das ist nicht der Fall.

Damit kommen wir zum Teil 2 in der Anwendung als Monotherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten. Wer hat dazu Fragen? – Es liegt in der Natur der Sache, dass sich vieles schon erledigt hat oder haben könnte. Ich sehe zu dem zweiten Teil keine Fragen.

Dann komme ich zu unserem dritten Anhörungssteil, in dem es um die Anwendung in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs geht. Gibt es dazu Fragen? – Herr Broicher, KBV, bitte.

**Herr Broicher (KBV):** Ich möchte zur Sicherheit an die Kliniker nachfragen: Der pU hat eingangs ausgeführt, dass er hier im Anwendungsgebiet diese Patientengruppe 2 mit einer Tumor-PD-L1-Expression CPS-Score < 1 als nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sieht. Würden Sie dem zustimmen, dass das TAP  $\geq 5$  die Gruppe < CPS 1 ausschließt?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte antworten? – Herr Professor Möhler.

**Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS):** Vielen Dank, Herr Broicher. Sie haben vollkommen recht. Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren ist abhängig von der Expression des PD-L1. Je höher er ist, desto stärker wirkt die Immuntherapie, weil es den Gegenangriff des Tumors hemmt und dadurch die Chemotherapie zusätzlich verstärkt wird. Wir haben gerade bei den Adenokarzinomen bei CPS unter 5 oder TAP-Score unter 5 eine Hazard Ratio, die deutlich schlechter als 0,8 ist. Damit profitieren nur zwischen 10 und 15 Prozent der Patienten realistisch. Wir haben in der Situation beim Magenkarzinom immer noch die Möglichkeit, andere Kombinationen einzusetzen. Wir haben die Zulassung für Zolbetuximab. Wir testen genauso für Claudin. Insofern haben wir die Option, hier auszuwählen, ein anderes Medikament einzusetzen, auch wenn die Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitlinie nicht zugelassen sind.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Möhler. – Gibt es dazu noch eine Ergänzung? – Das ist nicht der Fall. Haben wir noch weitere Fragen? – Das scheint auch nicht der Fall zu sein. Damit abschließend, wir haben heute ein sehr kompaktes Programm: Gibt es noch Fragen, die sich aufdrängen? Oder ist noch etwas offengeblieben? – Das ist nicht der Fall. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer hiermit die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen und damit eine Art Schlusswort für sich zu sprechen.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Vielen Dank. – Zum Abschluss sind in meinen Augen zwei Punkte relevant: Zum einen, und das war erwartbar, ein großer Teil der Diskussion ist diese Schnittmengendiskussion zu PD-L1-Testmethoden nur theoretischer Natur. Die zVT-Setzung sollte daher in unseren Augen der Realität folgen.

PD-L1-positive Patientinnen und Patienten erhalten einen PD-L1-Inhibitor, der auch zVT sein muss. PD-L1-negative Patientinnen und Patienten erhalten eine Chemotherapie. Diese Patientinnen und Patienten liegen außerhalb des Anwendungsgebietes von Tislelizumab.

Schließlich: Wir sind stolz darauf, Tislelizumab in Deutschland anbieten zu dürfen. Warum? Ich zitiere gleich Professor Möhler, wonach wir für Tislelizumab sehr gute Daten bei der Sicherheit sehen. Insgesamt überzeugt aber Tislelizumab auf der Datenebene in vielen Anwendungsgebieten mit sehr langen Gesamtüberlebenszeiten, in denen nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Mit Tislelizumab bieten wir einen Wirkstoff an, der mit Effektivität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit überzeugt. Wir gehen davon aus, dass viele Patientinnen und Patienten von Tislelizumab profitieren werden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stolskij. Damit sind wir am Ende unserer Anhörung. Ich möchte mich ausdrücklich bei Ihnen für die intensive Diskussion bedanken. Ich danke auch den Klinikern, dass Sie uns Ihre Zeit heute zur Verfügung gestellt

haben und weitere Aufklärung haben leisten können. Wir werden im Unterausschuss die Diskussion, die wir heute mit Ihnen hatten, werten und diskutieren, was hier vorgetragen wurde, um im Ergebnis zu einer entsprechenden Beschlusslage zu kommen. Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:57 Uhr