

Tislelizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-127

Version: 1.0

Stand: 27.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1967

DOI: 10.60584/A24-127

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2024

Interne Projektnummer

A24-127

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-127>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-127>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Tislelizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Anna-Lena Firle
- Lukas Gockel
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Florina Kerekes
- Torben Lütkehermölle
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tislelizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Programmed Cell Death-Ligand 1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor- oder anaplastische-Lymphomkinase-positive Mutationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab (in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie	I.6
Tabelle 3: Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie	I.8
Tabelle 5: Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab (in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (im Folgenden Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Aberrationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen^c bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ▪ ein metastasiertes NSCLC haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des Mesenchymal-epithelial Transition Factor -Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgte der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie.

Tabelle 3: Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen^c bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ▪ ein metastasiertes NSCLC haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des Mesenchymal-epithelial Transition Factor -Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (im Folgenden Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Aberrationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
<p>Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen^c bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ▪ ein metastasiertes NSCLC haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des Mesenchymal-epithelial Transition Factor -Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgte der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tislelizumab (Stand zum 21.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tislelizumab (letzte Suche am 16.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU stellt die Zulassungsstudie RATIONALE 304 [2], in der Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) mit Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) verglichen wird, supportiv als bestverfügbare Evidenz dar. In der Studie RATIONALE 304 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, das heißt es liegen keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Die Studie RATIONALE 304 wird daher in Übereinstimmung mit dem pU, nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie herangezogen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen^c bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ▪ ein metastasiertes NSCLC haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des Mesenchymal-epithelial Transition Factor -Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Lu S, Wang J, Yu Y et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). ESMO Open 2024: 103728. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103728>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tislelizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](Non-small Cell Lung Cancer OR NSCLC) AND AREA[InterventionSearch](tislelizumab OR BGB-A317)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(lung* OR NSCLC) AND (tislelizumab* OR BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317")

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
tislelizumab, BGB-A317, BGBA317 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Tislelizumab (Tevimbra®) muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Wenn entsprechend der Indikation die Patientenauswahl für die Behandlung mit Tevimbra® auf der PD-L1-Tumorexpression basiert, sollte diese mit einem IVD mit CE-Kennzeichnung und entsprechender Zweckbestimmung ermittelt werden. Wenn kein IVD mit CE Kennzeichnung verfügbar ist, sollte ein anderer, validierter Test verwendet werden.

Die empfohlene Dosis von Tevimbra® beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Patienten sollen mit Tevimbra® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra® als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Beim Auftreten bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen, soll Tevimbra® ausgesetzt oder abgesetzt werden (Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen ^{2,3}
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen ³
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärztinnen ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³

<i>Myositis/Rhabdomyolyse</i>	<i>Grad 2 oder 3</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Wiederkehrender Grad 3; Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Hypothyreose</i>	<i>Grad 2, 3 oder 4</i>	<i>Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.</i>
<i>Hyperthyreose</i>	<i>Grad 3 oder 4</i>	<i>Aussetzen² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra[®] nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.</i>
<i>Nebenniereninsuffizienz</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.</i>
	<i>Grad 3 oder 4</i>	<i>Aussetzen³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra[®] nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.³</i>
<i>Hypophysitis</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.</i>
	<i>Grad 3 oder 4</i>	<i>Aussetzen^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra[®] nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.³</i>
<i>Diabetes mellitus Typ 1</i>	<i>Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert</i>	<i>Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra[®] in Betracht gezogen</i>

		<i>werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.</i>
<i>Nephritis mit Nierenfunktions-störung</i>	<i>Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 x Baseline oder > 1,5 bis 3 x ULN)</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Myokarditis</i>	<i>Grad 2, 3 oder 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Neurologische Toxizitäten</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Grad 3 oder 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Pankreatitis</i>	<i>Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Wiederkehrender Grad 3; Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
Andere Nebenwirkungen		
<i>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	<i>Grad 1</i>	<i>Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nach-folgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusions-geschwindigkeit um 50 %.</i>
	<i>Grad 2</i>	<i>Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.</i>
	<i>Grad 3 oder 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen</i>
<p><i>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonerersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</i></p> <p><i>1 Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</i></p> <p><i>2 Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</i></p> <p><i>3 Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</i></p>		

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Populationen abzugeben.

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss ausschließlich als Infusion verabreicht werden. Hierbei muss die erste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, auch mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffend, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden. Die Patienten sollten entsprechend aller möglich auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln.

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate). Tislelizumab darf während der

Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra® soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra® nicht zu stillen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.27
II 4 Literatur	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for international Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tislelizumab [1]. Demnach wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder ein metastasiertes NSCLC haben.

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Exon-20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Exon 14 des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged during Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB bis IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

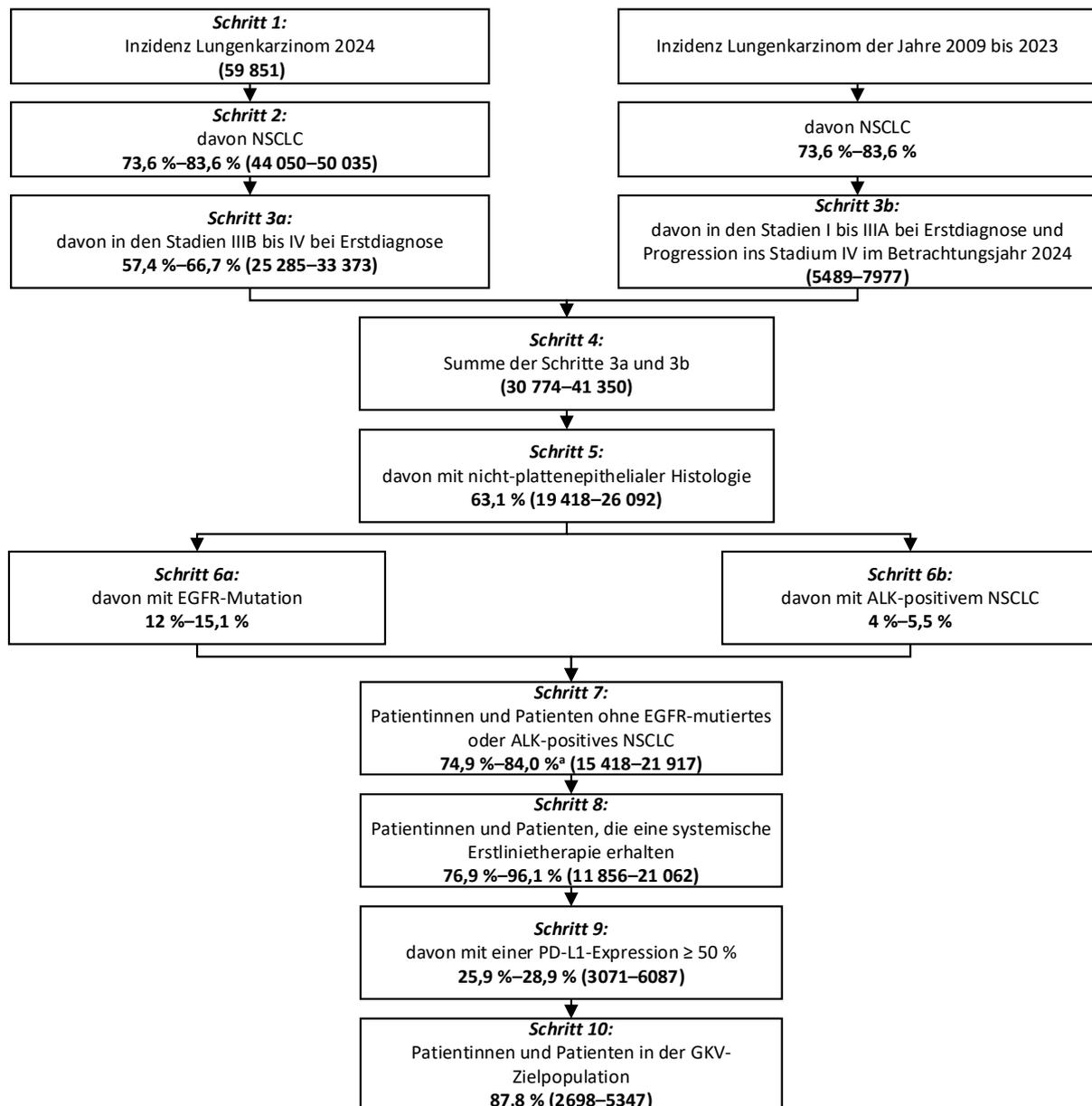
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht trotz ständiger Verbesserung systemischer Therapieoptionen und der Erweiterung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC eine anhaltend ungünstige Krankheitsprognose. Es bestehe ein anhaltend hoher Bedarf das Therapiespektrum für die Patientinnen und Patienten zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse eingehen zu können. Die Therapieziele lägen darin die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Spanne wird auf das Ergebnis aus Schritt 5 übertragen

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) berichteten gesamten Fallzahlen der Frauen und Männer für die Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) bis C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), heran [3]. Basierend auf den Jahren 2016 bis 2021 (Datenstand: 05.09.2024) ermittelt der pU eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 0,24 % [4]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate prognostiziert er eine Anzahl von 59 851 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die untere als auch die obere Grenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten in den Stadien IIIB und höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [5-7] heran.

Eine Quelle stellt den Bericht des IQWiG aus dem Jahr 2019 [5] dar. In diesem finden sich Angaben zur Verteilung der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose des NSCLC im Zeitraum von 2009 bis 2014 und mit bekanntem UICC-Stadium ($n = 109\,146$), klassifiziert nach der UICC, 7. Auflage. Als eine weitere Quelle zieht der pU den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren 2023 der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [6] heran, der Kennzahlen für das Jahr 2021 aus 69 Lungenkrebszentren enthält. Die dort angegebenen Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom; $n = 24\,563$) und die UICC, 8. Auflage. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) Survival Working Group (Eberle et al.) [7], die Daten zu 132 612 Patientinnen und Patienten enthält, die im Zeitraum von 2002 bis 2010 eine Diagnose eines Lungenkarzinoms erhielten, klassifiziert nach der UICC, 6. Auflage.

Für das Stadium IIIB bzw. IIIC entnimmt der pU als untere Grenze dem Bericht des IQWiG [5] einen Anteilswert von 9,6 % und als obere Grenze ermittelt er auf Basis der Registerstudie von Eberle et al. [6] einen Anteilswert von 16,3 %.

Für das Stadium IV ermittelt der pU für die untere Grenze auf Basis des Berichts der DKG [6] einen Anteilswert von 47,8 %, die obere Grenze von 50,4 % entnimmt er erneut dem IQWiG-Bericht [5].

Der pU addiert die jeweiligen Grenzen zu einer Spanne von insgesamt 57,4 % bis 66,7 %. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet er eine Anzahl von insgesamt 25 285 bis 33 373 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV).

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024

Zur Bestimmung derjenigen Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA und anschließender Progression in das metastasierte Stadium IV geht der pU wie folgt vor:

Zunächst bestimmt der pU die inzidenten Fallzahlen des Lungenkarzinoms der Jahre 2009 bis 2023. Hierzu entnimmt er zum einen den Daten des ZfKD (Datenstand: 05.09.2024) [3] die Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2021 und prognostiziert zusätzlich analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre 2022 und 2023 [4].

Anschließend überträgt der pU auf diese Angaben sowohl den Anteil für das NSCLC in Höhe von 73,6 % bis 83,6 % (siehe Schritt 2) als auch den Anteil für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I bis IIIA) in Höhe von 33,3 % bis 42,6 % (Umkehrschluss zur Erstdiagnose in den Stadien ab IIIB, siehe Schritt 3a).

Im Weiteren zieht der pU Daten zu den Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran, die innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als 1. Progressionsereignis erleiden. Hierfür verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu 22 645 Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 1998 bis 2020 die Diagnose eines NSCLC bekommen haben und die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [8]. Aus der im TRM angegebenen kumulativen Inzidenz berechnet der pU jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 15 nach Erstdiagnose. Diese überträgt er jeweils auf die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2023 neu an einem NSCLC in einem früheren Stadium (I bis IIIA) erkrankt sind.

In der Summe berechnet der pU eine Anzahl von 5489 bis 7977 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in den Jahren 2009 bis 2023 in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr eine Progression ins metastasierte Stadium erleiden.

Schritt 4: Summe der Schritte 3a und 3b

Der pU bildet die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b. Hierdurch ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 30 774 bis 41 350 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV, die eine nicht plattenepitheliale Histologie aufweisen, setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 63,1 % an. Hierfür zieht der pU das Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab (2016) [9] sowie die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab (2019) [10] und Atezolizumab (2020) [11] heran. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 19 418 bis 26 092 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie.

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (12 % bis 15,1 %) verweist der pU auf eine Übersichtsarbeit von Riedel et al. [12] und eine Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [13].

Die untere Grenze des Anteils mit EGFR-Mutationen (12 %) basiert auf einer Übersichtsarbeit von Riedel et al. [12] aus dem Jahr 2017. Diese beruft sich auf eine Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin mit 4244 nicht plattenepithelialen Karzinomen.

Die obere Grenze entnimmt der pU einer prospektiven Auswertung des CRIPS-Registers von Griesinger et al. aus dem Jahr 2021 [13]. Die Auswertung umfasst Angaben zu 3717 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Bezogen auf 2118 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, für die ein Testergebnis auf genannte Mutationen berichtet wird, lässt sich ein Anteil von 15,1 % mit EGFR-Mutationen ermitteln [13].

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation (4,0 % bis 5,5 %) zieht der erneut die Publikationen aus Schritt 6a [12,13] heran. Die untere Grenze in Höhe von 4,0 % bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom entnimmt der pU der Übersichtsarbeit von Riedel et al. [12]. Auch die obere Grenze von 5,5 % basiert erneut auf der Auswertung des CRISP-Registers, bezogen auf 2152 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist [13].

Schritt 7: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-mutierte oder ALK-positives NSCLC

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten ohne eine EGFR-mutierte oder ALK-positive Erkrankung setzt der pU (im Umkehrschluss zu den Schritten 6a und 6b) eine Spanne von

74,9 % bis 84,0 % an. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 15 418 bis 21 917 Patientinnen und Patienten ohne eine EGFR-mutierte oder ALK-positive Erkrankung.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 7, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 2 Quellen [14,15] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an.

Für die untere Grenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [14]. Von insgesamt 212 im Stadium IV neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC erhielten 163 (76,9 %) eine Erstlinientherapie.

Für die obere Grenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [15]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. dokumentierte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten, erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet [15].

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 7 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 11 856 bis 21 062 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % (Tumor Proportion Score [TPS]) verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen von Pembrolizumab (2019) [10], Nivolumab (2021) [16], Selpercatinib (2022) [17] und Cemiplimab (2023) [18]. Die dort aufgeführten Anteilswerte basieren auf 2 randomisierten kontrollierten Studien, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zur Erstlinientherapie eingeschlossen wurden. Der Anteilswert der unteren Grenze basiert auf der Studie CheckMate-9LA [19]. Dieser lässt sich auf Basis von 671 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarem PD-L1-Status ein Anteilswert von 25,9 % für eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % entnehmen [19]. Als obere Grenze setzt er auf Basis von 1729 Patientinnen und Patienten mit Proben zur Ermittlung des PD-L1-Status in der Studie KEYNOTE-024 einen Anteilswert von 28,9 % für eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % an

[20]. Mittels dieser Spanne berechnet der pU eine Anzahl von 3071 bis 6087 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 %.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [21,22] ermittelt der pU eine Anzahl von 2698 bis 5347 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2024 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2016 bis 2021 zum Datenstand vom 05.09.2024 zugrunde [3]. Diesem Datenstand lassen sich – wie vom pU adressiert – auch Fallzahlen für das Jahr 2022 entnehmen, die er nicht im Rahmen seiner Prognose heranzieht. Er weist in diesem Zusammenhang auf Angaben des ZfKD hin, denen zufolge die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [3]. Das Vorgehen des pU, die vorläufigen Angaben für das Jahr 2022 in seiner Berechnung nicht einzubeziehen, ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Der pU 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 den Quellen der DKG, des IQWiG und der Registerstudie von Eberle et al. [5-7] Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit, da es die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Betrachtungszeiträume in den 3 unterschiedlichen Datengrundlagen voraussetzt. Dies ist unter anderem aufgrund unterschiedlicher Betrachtungszeiträume und damit verbunden unterschiedlicher zugrunde liegender UICC-Auflagen nicht gegeben.

Zudem beziehen sich die vom pU herangezogenen Anteilswerte aus dem Bericht der DKG [6] auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC. Die Übertragung des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Ferner ist zu beachten, dass in den auf Krebsregisterdaten basierenden Quellen [5,7] jeweils ein relevanter Anteil von Fällen mit fehlenden bzw. unspezifischen Angaben zur Histologie bzw. dem UICC-Stadium vorliegt, die in der Anteilsberechnung nicht einbezogen wurden. Dies führt zu Unsicherheit, weil die Stadienverteilung unter diesen Patientinnen und Patienten von derjenigen bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Histologie bzw. Stadium abweichen könnte.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024

In seinem Vorgehen berücksichtigt der pU sowohl neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus dem Jahr 2024 als auch Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ins metastasierte Stadium progredieren. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU weist außerdem korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen zum einen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, 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.

Es ist darüber hinaus darauf hinzuweisen, dass der Auswertung in der Publikation des TRM [8] zu entnehmen ist, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Zu den Schritten 6 und 7: Berücksichtigung relevanter Mutationen

Die Anteilswerte der Tumormutationen entnimmt der pU einem Artikel von Riedel et al. [12]. Es ist anzumerken, dass der Publikation keine Detailinformationen zu der Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin zu entnehmen sind.

Die vom pU angesetzten Anteile liegen in einem ähnlichen Bereich wie zuletzt im Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (2024). Hier wurde für den Anteil der NSCLCs mit EGFR-Mutation eine Spanne von 10,3 % bis 14,2 % und für den Anteil ALK-positiver NSCLCs eine Spanne von 2 % bis 5,1 % veranschlagt [23].

Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zudem ist zu beachten, dass der Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV

gewonnen wurde [14]. Darüber hinaus 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

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [15] ist zudem zu beachten, dass durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch das kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen ist, auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die eine platinbasierte Therapie (mit Cisplatin oder Carboplatin) oder eine Therapie mit dem Drittgenerationszytostatikum Paclitaxel erhalten haben [15]. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit des Anteilswerts für die Erstlinientherapie führen, da diese Wirkstoffe nach wie vor empfohlene Bestandteile des Therapiespektrums für die Behandlung des NSCLC gemäß S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [24] sind und auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA Berücksichtigung finden.

Zu Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Die Übertragbarkeit der Anteilswerte aus Schritt 8 auf den vorangegangenen Schritt sind aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet:

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % basieren in beiden Quellen ursprünglich auf Patientengruppen mit metastasiertem NSCLC [19,20].

Der Publikation Dietel et al. [25] zufolge könnte die PD-L1-Prävalenz in klinischen Studien aufgrund des vermehrten Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression moderat erhöht sein. In der darin beschriebenen EXPRESS-Studie, einer globalen multizentrischen Untersuchung zur Häufigkeit der PD-L1-Expression, sowie einer weiteren Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [26] liegt der Anteil mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % bezogen auf nicht plattenepitheliale NSCLCs jedoch nur geringfügig niedriger als die bzw. innerhalb der Spanne vom pU (22 % [25] bzw. 29,0 % [13] vs. 25,9 bis 28,9 % im Dossier).

Weitere Bewertungsaspekte

Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet in Betracht kommt. Zu diesem Aspekt liefert der pU keine Angaben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die Jahre 2024 bis 2029 von einem Anstieg der Inzidenz aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1, sowie die entsprechende Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert er für das Jahr 2029 eine Anzahl von 60 562 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Auf die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz wendet der pU die im Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitungsschritte an.

Für das Jahr 2029 prognostiziert er auf diese Weise einen Anstieg der GKV-Zielpopulation auf 2730 bis 5412 Patientinnen und Patienten. Dabei merkt der pU an, dass die Prognose mit Unsicherheiten (u. a. aufgrund von Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik oder zukünftigen Veränderungen im Bevölkerungsstand) behaftet ist.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tislelizumab ^b	Erwachsene mit nicht plattenepitheliales NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben	2698–5347	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU b. in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Erstlinienbehandlung)</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0–1) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS-0–1)

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) sowie eine Kombinationstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) macht der pU für die platinhaltige Chemotherapie Angaben zu den Wirkstoffen Cisplatin bzw. Carboplatin.

Für die Jahrestherapiekosten der platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab macht der pU Angaben zu Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. in Kombination mit Carboplatin.

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [27] und subkutan [28]). Für Atezolizumab (subkutan) [28] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung entsprechen der Angabe des pU im Rahmen der beiden Kombinationstherapien bzw. der von ihm gelieferten Untergrenze bei Atezolizumab als Monotherapie. Die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen jedoch bei der subkutanen Darreichung, sodass diese insgesamt zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als die intravenöse Darreichung.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,27,29-38].

Für die zu bewertende Kombinationstherapie von Tislelizumab (+ Pemetrexed + Cisplatin bzw. Carboplatin) legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Der Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Tislelizumab [1] führt aus, dass in der Zulassungsstudie (BGB-A317-304) die Behandlungsdauer für die platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) auf 4, 5 oder 6 Zyklen (mit je 21 Tagen) begrenzt ist. Tislelizumab und Pemetrexed wurden in der Zulassungsstudie anschließend an die bis zu 6 Zyklen gegebene platinhaltige Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht [1]. Den relevanten Fachinformationen für diese Kombinationstherapie [29-31,39] lässt sich jeweils keine maximale Behandlungsdauer entnehmen. Die weitere Bewertung dieser Wirkstoffe erfolgt unter der Annahme des pU, dass deren Behandlung rechnerisch über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird.

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [40]. Der pU legt für die Kombinationstherapien mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer für Carboplatin zugrunde.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Im 2. Behandlungsjahr fallen für Teile der Kombinationspartner von Atezolizumab (Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel) sowie von Nivolumab und Ipilimumab (platinbasierte Chemotherapie) keine Kosten mehr an, sodass sich insgesamt im 2. Behandlungsjahr geringere Kosten ergeben. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [34,35] ist die maximale Behandlungsdauer auf 24 Monate begrenzt. Somit ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24 Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl zu berücksichtigen ist.

Darüber hinaus ist für Atezolizumab (in den Kombinationstherapien) darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [27] auch abweichende Behandlungsschemata möglich sind (pU berücksichtigt dort nur die Dosierung von 1200 mg alle 3 Wochen). Demnach kann Atezolizumab sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosis pro Behandlungstag (840 mg alle 2 Wochen) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosis pro Behandlungstag (1680 mg alle 4 Wochen) verabreicht werden. Unter Berücksichtigung dieser

abweichenden Behandlungsschemata würde sich eine höhere (alle 2 Wochen: 26,1 Behandlungstage) bzw. niedrigere (alle 4 Wochen: 13,0 Behandlungstage) Behandlungsdauer ergeben.

In den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe [27,32,33,36] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert.

In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,27,29,32-38].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Pemetrexed, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Ipilimumab und Bevacizumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel [41] unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [42].

In der Zulassungsstudie zu Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]) wurde für Carboplatin eine Dosierung mit einer Ziel-Area-under-the-Curve (AUC) von 5 mg/ml pro Minute festgelegt. Der pU verweist hier auf die Fachinformation von Carboplatin [39] und setzt für seine Berechnung eine Dosierung von 400 mg/m² KOF pro Gabe für Carboplatin an. Dies entspricht nach Angaben des pU einer Dosierung von AUC 5 mg/ml pro Minute

Für den Verbrauch von Carboplatin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. mit einer Ziel-AUC 6 mg/ml pro Minute angegeben. Der pU setzt für Carboplatin unter Verweis auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [40] eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation von nab-Paclitaxel [38] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg/ml pro Minute entspricht. Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Tragenden Gründe zu Beschlüssen von vorangegangenen Bewertungsverfahren des G-BA [10,11,16,43] jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF für Carboplatin an.

Für Atezolizumab (intravenös; als Kombinationstherapie) würde, unter Berücksichtigung der weiteren Behandlungsschemata sowohl für die Anwendung 1-mal alle 2 Wochen als auch 1-mal alle 4 Wochen ein höherer Verbrauch anfallen (siehe Abschnitt II 2.1). Zudem veranschlagt der pU für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin einen Verbrauch für Paclitaxel von 175 mg/m² KOF. Dies ist nachvollziehbar. Für Bevacizumab setzt der pU einen Verbrauch von 15 mg/kg Körpergewicht an. Dies ist als Obergrenze nachvollziehbar. Alternativ kann Bevacizumab gemäß Fachinformation [36] auch in der Dosierung 7,5 mg/kg Körpergewicht gegeben werden.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Cisplatin entstehen höhere Kosten als vom pU veranschlagt, da der pU nicht ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert.

Für Pemetrexed lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch weniger wirtschaftlich als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (z. B. 0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Für Paclitaxel berücksichtigt er Prämedikationskosten für Dexamethason, Dimetinden und Cimetidin. Für Pemetrexed setzt der pU Kosten im Rahmen der Begleitmedikation für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason an. Die vom pU angesetzten Leistungen im Rahmen der Begleit- bzw. Prämedikation sind gemäß Fachinformationen [29-31,37] nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime keine Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [26]. Gemäß den Fachinformationen [1,27,29-39] fallen jedoch für alle vom pU berücksichtigten Therapieregime Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel – können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [26,27,29-31,33-35,38,39] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [44] plausibel. Für Atezolizumab (intravenös) [27] im Rahmen einer Kombinationstherapie weist der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe ausschließlich für das 3-wöchentliche Behandlungsschema aus. Beim Heranziehen des 2- oder 4-wöchentlichen Behandlungsschemas können abweichende Kosten gemäß Hilfstaxe entstehen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 101 481,91 € bis 106 169,05 € pro Patientin bzw. Patient, die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Tislelizumab + Pemetrexed + Cisplatin bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Tislelizumab + Pemetrexed + Carboplatin ergeben. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sind zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie beispielsweise Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen und teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Bewertung der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beziehen sich auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten je Folgejahr können davon abweichen.

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes zu beachten:

Für Cisplatin sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Atezolizumab (ausschließlich im Rahmen einer Kombinationstherapie) können die Kosten je nach Behandlungsschema auch abweichen (siehe Abschnitt II 2.1).

Die Angaben des pU zu allen weiteren Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (für das 1. Jahr) plausibel.

Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie können Kosten für die Infusionstherapie angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt. Zudem können für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Pembrolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Für Atezolizumab (intravenös) [27] im Rahmen der Kombinationstherapie können je nach Behandlungsschema auch abweichende Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b	Erwachsene mit nicht plattenepitheliales NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben; Erstlinienbehandlung	95 858,52 ^c – 100 760,79 ^d	134,21 ^d – 513,30 ^c	5220,00	101 481,91 ^c – 106 169,05 ^d	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht plattenepitheliales NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben; Erstlinienbehandlung	90 051,96	0,00	870,00 ^e – 1740,00 ^f	90 921,96 ^e – 91 791,96 ^f	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Atezolizumab		–				
2-wöchentliche Anwendung		71 591,78	0,00	2610,00	74 201,78	
3-wöchentliche Anwendung		67 767,78	0,00	1740,00	69 507,78	
4-wöchentliche Anwendung		71 317,48	0,00	1300,00	72 617,48	
Cemiplimab		71 005,05	0,00	1740,00	72 745,05	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{g, h, i}		135 857,15 ^j – 136 621,93 ^k	34,61 ^k – 160,24 ^j	3010,00	139 018,02 ^j – 139 672,57 ^k	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^{b, g}	(siehe oben)	110 776,24 ^c – 117 429,82 ^d	134,21 ^d – 513,30 ^c	4350,00 ^e – 5220,00 ^f	115 529,63 ^{c, e} – 122 838,78 ^{d, f}	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{g, i}		111 776,24 ^l – 114 677,62 ^m	81,22 ^l – 136,99 ^m	4280,00 ^l – 4680,00 ^m	116 137,46 ^l – 119 494,61 ^m	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Atezolizumab je nach Behandlungsschema abweichen.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^g		79 528,26 ⁿ – 85 408,50 ^o	0,00	3340,00 ⁿ – 4140,00 ^o	82 868,26 ⁿ – 89 548,50 ^o	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Atezolizumab je nach Behandlungsschema abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. mit Cisplatin bzw. Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie c. mit Cisplatin als platinhaltige Chemotherapie d. mit Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie e. basierend auf dem Behandlungsschema: 400 mg alle 6 Wochen [32] f. basierend auf dem Behandlungsschema: 200 mg alle 3 Wochen [32] g. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 h. Der pU stellt für die platinbasierte Chemotherapie die Kosten von Pemetrexed mit Cisplatin bzw. Carboplatin dar. i. Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich jeweils auf das 1. Behandlungsjahr; Die Kosten je Folgejahr weichen ab. j. mit Pemetrexed und Cisplatin als platinbasierte Chemotherapie k. mit Pemetrexed und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie l. basierend auf Behandlungsschema mit 4 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin m. basierend auf Behandlungsschema mit 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin n. basierend auf Behandlungsschema mit 4 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin o. basierend auf Behandlungsschema mit 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation von Tislelizumab [1] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile vorliegt. Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Tislelizumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

II 4 Literatur

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

1. BeiGene Ireland. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell; 2016.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage ICD-10 C33-C34 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. BeiGene Germany. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - NSCLC 1L. 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
6. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2022-A1_220601.pdf&cid=105102.
7. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
8. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
9. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3C) - Nivolumab (Opdivo®) - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen - Stand: 28.04.2016 [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019 [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020 [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf.
12. Riedel R, Wolf J. Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms - Stand und Herausforderungen. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142(22): 1660-1668. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114486>.
13. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
14. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
15. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) - vom 3. Juni 2021 [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 2023.
19. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(2): 198-211. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30641-0).
20. MSD Sharp & Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3A) - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen - Stand: 09.02.2017 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>.
23. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A [online]. 2024 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8047/2024_09_26_Modul3A_Atezolizumab.pdf.
24. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0 - März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf.

25. Dietel M, Savelov N, Salanova R et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer 2019; 134: 174-179.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal [online]. 2024 [Zugriff: 16.01.2025]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 4. Quartal 2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2024.pdf).
27. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg (Stand: September 2024). 2024.
28. Roche. Fachinformation Tecentriq SC 1875 mg (Stand: August 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Seacross Pharma. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2023). 2023.
30. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2023). 2023.
31. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2023). 2023.
32. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2024). 2024.
33. Regeneron Ireland Designated Activity. Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
34. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
36. Mabxience Research. Fachinformation Alymsys (Stand: Juni 2023). 2023.
37. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2020). 2020.
38. Ratiopharm. Fachinformation Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand: August 2024). 2024.
39. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2023). 2023.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) (Stand: 10.08.2024). 2024.
41. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic) 1916; XVII(6_2): 863-871. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.
42. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020 [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6477/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_TrG.pdf.
44. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.