

## 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 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 als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger platinhaltiger Therapie. Patientinnen und Patienten mit epidermalemem Wachstumsfaktor (EGFR)-mutiertem oder anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie; zudem sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.<sup>b</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder</li> <li>▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, HER-2, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; 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: Proto-Onkogen Tyrosin-Protein Kinase 1; TPS: Tumour Proportion Score</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, die in Abhängigkeit von Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status und Histologie verschiedene Optionen umfasst.

Insgesamt ist anzumerken, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie – nach einer platinbasierten Chemotherapie – umfasst. Gemäß der zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung gültigen S3-Leitlinie zu Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms soll insbesondere im metastasierten Krankheitsstadium bereits in der Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie angeboten werden, die unabhängig vom PD-L1-Status bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor umfasst. Daher ist davon auszugehen, dass die Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinie noch eine Therapie mit einem

Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommt, im deutschen Versorgungskontext eine zunehmend kleinere Rolle spielt.

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.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wird die Studie RATIONALE 303 herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Tislelizumab mit Docetaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression nach Behandlung mit mindestens 1 vorherigen platinbasierten Therapie aufwiesen. Patientinnen und Patienten sollten jedoch nicht mehr als 2 vorherige Linien einer systemischen Chemotherapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Darüber hinaus sollten sich die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1, befinden. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer also auch Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und unbekanntem EGFR-Mutationsstatus war vor Studieneinschluss ein Test auf EGFR-Mutationen erforderlich. Für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zum Studieneinschluss zudem die Testung des PD-L1-Expressionsstatus vorgesehen. Der Studieneinschluss erfolgte jedoch unabhängig vom PD-L1 Expressionsstatus.

Insgesamt wurden 805 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab (N = 535) oder Docetaxel (N = 270) randomisiert. Die Behandlung mit Tislelizumab im Interventionsarm erfolgte in Zyklen von 3 Wochen weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Tislelizumab war gemäß Studienplanung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen, konnte nach Zustimmung durch den Sponsor unter bestimmten Voraussetzungen aber auch über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden. Die Behandlung mit Docetaxel im Vergleichsarm erfolgte ebenfalls in Zyklen von 3 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Für Docetaxel war die Behandlung gemäß Studienplanung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen, ohne optionale Fortführung nach Progress.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 18.01.2024 herangezogen.

### ***Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung***

In die Studie RATIONALE 303 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Expressionsstatus eingeschlossen. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der in der Studie eingesetzte Komparator, Docetaxel, jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren eine geeignete Therapieoption dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist damit ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 303 relevant, die einen negativen PD-L1-Expressionsstatus aufweist. Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers zur Studie Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression  $\leq 1\%$  vor. Diese vom pU ausgewertete Teilpopulation, die für Tislelizumab 214 der randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst und für Docetaxel 103, wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus  $< 1\%$ ) möglich. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 1\%$ ) liegen aus der Studie RATIONALE 303 dagegen keine geeigneten Daten vor.

### ***Folgetherapien***

Den zum Zeitpunkt der Bewertung vorliegenden Leitlinienempfehlungen sind für Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC, die bislang noch keine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben, keine klaren Therapieempfehlungen zu entnehmen. Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich jeweils auf Patientinnen und Patienten, die bereits zuvor Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben (entweder in der Erst- oder in der Zweitlinientherapie). Dabei sind je nach Histologie, Allgemeinzustand nach ECOG und Kontraindikationen unter anderem Docetaxel, Pemetrexed, sowie Kombinationstherapien von Docetaxel mit Nintedanib oder Ramucirumab als mögliche Therapien aufgeführt. Ob eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren auch in der Drittlinie noch zu empfehlen ist, wenn eine Therapie mit diesem Wirkmechanismus vorab noch nicht erfolgt ist, lässt sich den vorliegenden Empfehlungen nicht entnehmen. Unabhängig davon wurden in der Studie Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie im Vergleichsarm nur bei einzelnen Patientinnen und Patienten eingesetzt. In relevantem Umfang wurden dagegen sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm der Studie

abweichende Therapieoptionen verabreicht, insbesondere der Proteinkinase-Inhibitor Catequentinib bzw. Catequentinib Hydrochlorid (auch als Anlotinib bezeichnet). Dabei handelt es sich um einen VEGF-Rezeptorinhibitor, der ähnlich wie Ramucirumab und Nintedanib die Angiogenese hemmt, jedoch in Europa (im Gegensatz zu China) nicht für die Therapie des NSCLC zugelassen ist.

Insgesamt besteht eine Unsicherheit, da die in der Studie verabreichten Folgetherapien den deutschen Versorgungskontext nicht widerspiegeln. Dies wirkt sich in der vorliegenden Datensituation potenziell auf die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus, da dieser Endpunkt auch unter Folgetherapie bis zum Studienende beobachtet wurde. Die beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien werden daher bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben berücksichtigt.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RATIONALE 303 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien.

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse für diese Endpunkte entfällt.

Für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (ausgenommen Abbruch wegen UEs) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund einer fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch bewertet.

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Alopezie (UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs), ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der Größe der Effekte und dem frühen Auftreten der Ereignisse im zeitlichen Verlauf von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte, Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) maximal Hinweise und für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die weiteren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D visuelle Analog Skala [EQ-5D VAS]) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

#### *Immunvermittelte UEs*

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Weitere spezifische UEs*

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs)*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

#### *Alopezie (UEs)*

Für den Endpunkt Alopezie (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)*

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

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) (darin enthalten: Neutropenie [schwere UEs], Leukopenie [schwere UEs], Febrile Neutropenie [schwere UEs]) und Untersuchungen (schwere UEs) (darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt [schwere UEs], Leukozytenzahl erniedrigt [schwere UEs])*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs), sowie die in diesen Systemorganklassen (SOCs) enthaltenen Preferred Terms (PTs) (schwere UEs) Neutropenie, Leukopenie, febrile Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs).*

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tislelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und ein negativer Effekt von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Vorteile zeigen sich dabei insbesondere bei den schweren UEs, zum Teil in erheblichem Ausmaß. Es liegen allerdings keine geeigneten Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Darüber hinaus fehlen geeignete Daten zu immunvermittelten UEs. Dennoch werden keine Nachteile in einem Ausmaß erwartet, welche die positiven Effekte bei den schweren UEs vollständig infrage stellen. Jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expression < 1 %) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expression  $\geq$  1 %) liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expression  $\geq$  1 %) nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab.

Tabelle 3: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie; zudem sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.<sup>b</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %])</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren<sup>c</sup>: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren<sup>e</sup>: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, HER-2, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.</p> <p>c. PD-L1-Expression &lt; 1 %</p> <p>d. In die Studie RATIONALE 303 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Darüber hinaus wurden in die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten in der 2. bzw. 3. Therapielinie eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten die keine zielgerichtete Therapien gegen EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC erhalten haben. Daher bleibt ebenfalls unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ab der 4. Therapielinie sowie Patientinnen und Patienten die bereits zielgerichtete Therapien gegen EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC erhalten haben, übertragbar sind.</p> <p>e. PD-L1-Expression ≥ 1 %</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; 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: Proto-Onkogen Tyrosin-Protein Kinase 1; TPS: Tumour Proportion Score</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.